



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 957**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06826564 .4**

96 Fecha de presentación : **24.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1966198**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Derivados de 2-amino-3,4-dihidro-pirido[3,4-D]-pirimidina útiles como inhibidores de la β -secretasa (BACE).**

30 Prioridad: **25.10.2005 US 730165 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.06.2011

73 Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Reitz, Allen, B.;**
Luo, Chi;
Huang, Yifang;
Ross, Tina, M.;
Baxter, Ellen, E.;
Tounge, Brett, A.;
Parker, Michael, H.;
Strobel, Eric, D. y
Reynolds, Charles, H.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-amino-3,4-dihidro-pirido[3,4-D]-pirimidina útiles como inhibidores de la beta-secretasa (BACE)

Campo de la invención

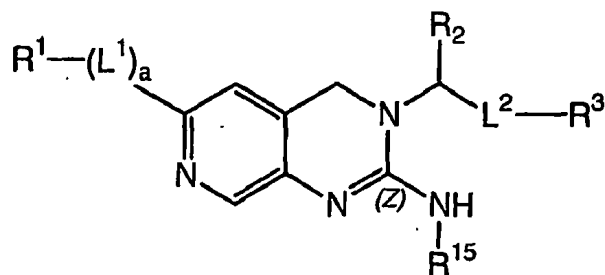
- 5 La presente invención está dirigida a nuevos derivados de 2-amino-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad y/o demencia. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la β -secretasa, también conocida como enzima de escisión amiloide del sitio β , BACE, BACE1, Asp2 o memapsina 2.

Antecedentes de la invención

- 10 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los pacientes de EA sufren déficit de la cognición y pérdida de memoria, así como problemas conductuales tales como ansiedad. Más del 90% de los afectados por EA tienen una forma esporádica del trastorno, mientras que menos del 10% de los casos son familiares o hereditarios. En Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas de 65 años de edad tienen EA, mientras que a la edad de 85, 1 de cada dos individuos están afectados por EA. La esperanza de vida media desde el diagnóstico inicial es de 7-10 años y los pacientes con EA requieren muchos cuidados, bien en una institución de residencia asistida, que es muy costoso, o bien proporcionados por los miembros de la familia. Con el creciente número de ancianos en la población, la EA es un problema médico cada vez mayor. Las terapias disponibles actualmente para la EA simplemente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas, así como ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas de conducta asociados con esta enfermedad.
- 15 Las características patológicas fundamentales en el cerebro de los pacientes de EA son las marañas neurofibrilares que se generan mediante hiperfosforilación de la proteína tau y las placas de amiloide que se forman por la agregación del péptido β -amiloide₁₋₄₂ ($A\sim\beta_{1-42}$). El $A\sim\beta_{1-42}$ forma oligómeros y después fibrillas, y, al final, placas de amiloide. Se cree que las fibrillas son especialmente neurotóxicas y pueden producir la mayor parte del daño neurológico asociado con la EA. Los agentes que previenen la formación de $A\beta_{1-42}$ tienen el potencial de ser agentes modificadores de la enfermedad para el tratamiento de la EA. El La β -secretasa (BACE) escinde el extremo N del $A\beta_{1-42}$ y, después, la β -secretasa escinde el extremo C terminal. Además del $A\beta_{1-42}$, la β -secretasa también libera $A\beta_{1-40}$, que es el producto de escisión predominante, así como $A\beta_{1-38}$ y $A\beta_{1-43}$. Por tanto, cabría esperar que los inhibidores de la BACE prevengan la formación de $A\beta_{1-42}$ y serían potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de la EA.
- 20 LARNER A. J.; Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol, 14, nº 10, 2004, páginas 1403-1420 revisa brevemente la biología de las enzimas secretasas (alfa, beta y gamma) que metabolizan la proteína precursora del amiloide, vías que se piensa que son cruciales en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.
- 25 Los documentos WO 2006/017836 (JANSSEN PHARMACEUTICA, NV), WO 2006/024932 (JANSSEN PHARMACEUTICA, NV) y WO 2006/017844 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.) divulgan nuevos derivados de 2-amino-3,4-dihidro-quinazolina, composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), el deterioro cognitivo leve, la senilidad y/o la demencia.
- 30
- 35

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I)



- 40 en el que
- a es un número entero de 0 a 1;
- L^1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y NR⁰; en el que R⁰ se selecciona del grupo que

consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

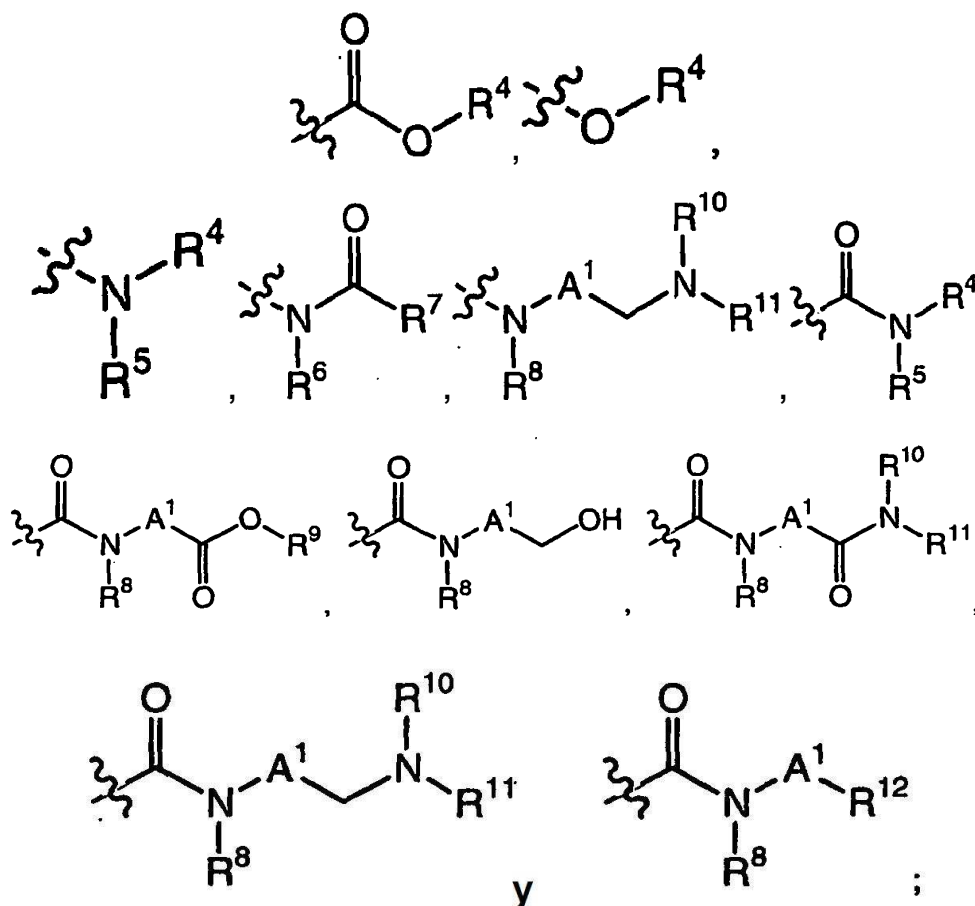
R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L² se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_b-;

b es un número entero de 0 a 4;

R³ se selecciona del grupo que consiste en



R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₈, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo cicloalquilo C₁₋₄, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH;

en el que R^L , R^A y R^B , cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , t-butoxicarbonilo- y aralquilo;

5 alquilo C₁₋₄, NR^AR^B, -NR^L-C(O)O-alquilo C¹⁻⁴ y -NR^L-SO₂-NR^AR^B;

10 dihidro-tetrazol-5-ona):

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo:

15 parcialmente insaturado o aromático:

en el que anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄-CO₂H, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), cicloalquilo C₄₋₈, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

20 en el que el sustituyente fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

25 parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbocícilo
parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y espiro-heterocícilo;

30 alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^CR^D)₂, -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^CR^D)₂, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^CR^D)₂, alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^CR^D)₂ fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

35 en el que R^C y R^D, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitró, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;

40 como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros; en el que el heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos oxo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

45 de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-N^{R^{ER}}, -S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-O-aralquilo, -alquilo C₁₋₄-guanidino, -alquilo C₁₋₄-CO₂R^E y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄;

50 en el que R^E y R^F , cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno

y alquilo C₁₋₄;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^GR^H, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1,4-dihidropiridil), α-ciclodextrinilo, β-ciclodextrinilo y γ-ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que grupo cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alquilo C₁₋₄-NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, ácido C₂₋₆dialcanoico y -alquilo C₁₋₄-C(O)-O-R^J;

en el que R^J y R^K, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -C(O)-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄; y en el que;

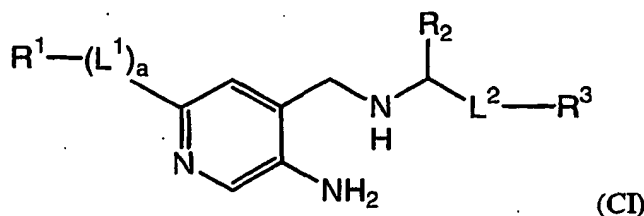
“arilo” es un anillo aromático completamente conjugado;

“cicloalquilo” es cualquier sistema de anillo de tres a dieciséis miembros, estable, monocíclico, bicíclico, policíclico, en puente o unido en espiral, saturado.

“heteroarilo” es cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos

adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o dicho grupo heteroarilo bicíclico de nueve o diez miembros puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; y

- 5 “heterocicloalquilo” es cualquier estructura de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de cinco o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; en el que dicho grupo heterocicloalquilo de cinco a siete miembros o dicho grupo heterocicloalquilo de nueve a diez miembros puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 La presente invención está además dirigida a compuestos de fórmula (CI)



en la que R^1 , a , L^1 , R^2 , L^2 y R^3 son como se ha definido en la presente memoria, útiles como intermediarios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

- 20 Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos con anterioridad. Una ilustración de la invención una composición farmacéutica preparada mezclando cualquiera de los compuestos descritos con anterioridad y un transportador farmacéuticamente aceptable. Ilustra la invención un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos con anterioridad y un transportador farmacéuticamente aceptable.

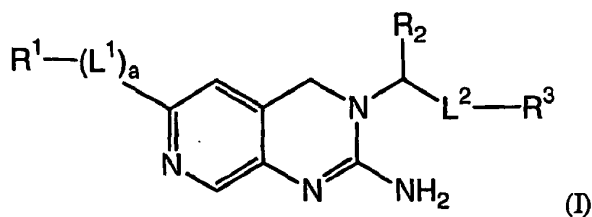
Ejemplos de la invención son compuestos de fórmula (I) en procedimientos de tratar un trastorno mediado por la enzima β -secretasa en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

- 30 Un ejemplo de la invención es un compuesto de fórmula (I) en un procedimiento de tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con ictus, demencia asociada con enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferentemente enfermedad de Alzheimer, en un sujeto que lo necesite que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en lo que antecede en la preparación de un medicamento para tratar: (a) la enfermedad de Alzheimer (EA), (b) el deterioro cognitivo leve, (c) la senilidad, (d) la demencia, (e) la demencia con cuerpos de Lewy, (f) el síndrome de Down, (g) la demencia asociada con ictus, (h) la demencia asociada con enfermedad de Parkinson e (i) la demencia asociada con beta-amiloide, en un sujeto que lo necesite.

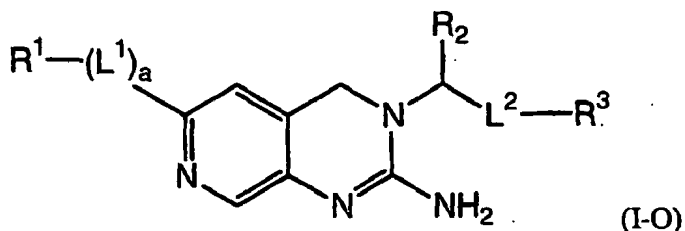
Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



en la que R^1 , a , L^1 , R^2 , L^2 y R^3 son como se ha definido en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima β -secretasa (también conocida como enzima de escisión en el sitio β , BACE, BACE1, Asp2 o memapsin2) y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo lev (DCL), la senilidad, la demencia, la demencia asociada con ictus, la demencia con cuerpos de Lewy, el síndrome de Down, la demencia asociada con enfermedad de Parkinson y la demencia asociada con beta-amiloide, preferentemente la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve o la demencia, más preferentemente la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I-O)



en la que

a es un número entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y NR⁰-; en el que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

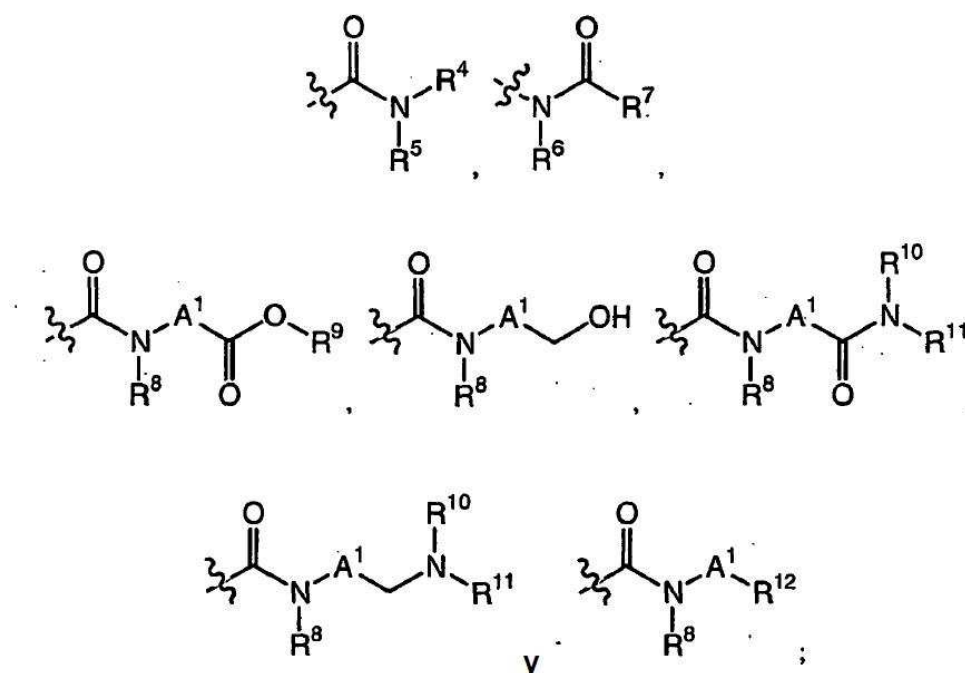
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L^2 se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_b-;

b es un número entero de 0 a 4;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, -alquilo C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{2-4} -O-aralquilo, alquilo C_{1-4} - $\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo;

en el que R^{A} y R^{B} , cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} y aralquilo;

en la que alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo y carboxi;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, - C(O)O -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, - C(O)O -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, aralquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo y espiro-heterociclilo;

en el que grupo alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} sustituido con flúor, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con carboxi, alcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , dialquilamino C_{1-4} , - C(O) -alquilo C_{1-4} , - C(O) -aralquilo C_{1-4} , - C(O)O -alquilo C_{1-4} , - C(O)O -aralquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} - C(O)O -alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} -S-alquilo C_{1-4} , - $\text{C(O)-N(R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_2$, -alquilo C_{1-4} - $\text{C(O)-N(R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_2$, - $\text{NR}^{\text{C}}\text{-C(O)-alquilo C}_{1-4}$, - $\text{SO}_2\text{-N(R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})$, alquilo C_{1-4} - $\text{SO}_2\text{-N(R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})_2$, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo o heterocicloalquilo;

en el que R^C y R^D, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

A¹ es -alquilo C₁₋₆; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-N R^ER^F, -S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-O-aralquilo, -alquilo C₁₋₄-guanidino, -alquilo C₁₋₄-CO₂R^E y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄;

en el que R^E y R^F, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^GR^H, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1,4-dihidropiridil), α-ciclodextrinilo, β-ciclodextrinilo y γ-ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄ sustituido con benciloxi, alquilo C₁₋₄-NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-R^J;

en el que R^J y R^K, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)-C-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En una forma de realización de la presente invención a es O. En otra forma de realización de la presente invención a es 1.

En una forma de realización de la presente invención, L¹ es -O-. En otra forma de realización de la presente invención, L¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO- y -SO₂. En otra forma de realización de la presente invención, L¹ es NR⁰-; en el que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

- 10 En una forma de realización de la presente invención, R¹ es arilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo y arilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo y heterocicloalquilo.

- 15 En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo u heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno.

- 20 En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo; en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno.

- 25 En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en arilo; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno y alcoxi C₁₋₄. En otra forma de realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹ es fenilo.

- 30 En una forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄- sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄- sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, -5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

- 35 En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

- 40 En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciclohexilo, (S)-ciclohexilo, isopropilo, (S)-isopropilo, 1-(2-hidroxio-etilo), 1-(2-metoxio-etilo), 1-(2-isopropiloxio-etilo), 1-((S)-(2-benciloxio)-etilo), 4-tetrahidropiranilo y (S)-4-tetrahidropiranilo. En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno (S), (S)-ciclohexilo, isopropilo, (S)-isopropilo y (S)-4-tetrahidropiranilo. En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, (S)-isopropilo y (S)-4-tetrahidropiranilo. En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en (S)-isopropilo y (S)-4-tetrahidropiranilo.

- 45 En una forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄- sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄- sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, -5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

- 50 En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y C₁₋₄, alquilo-heterocicloalquilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

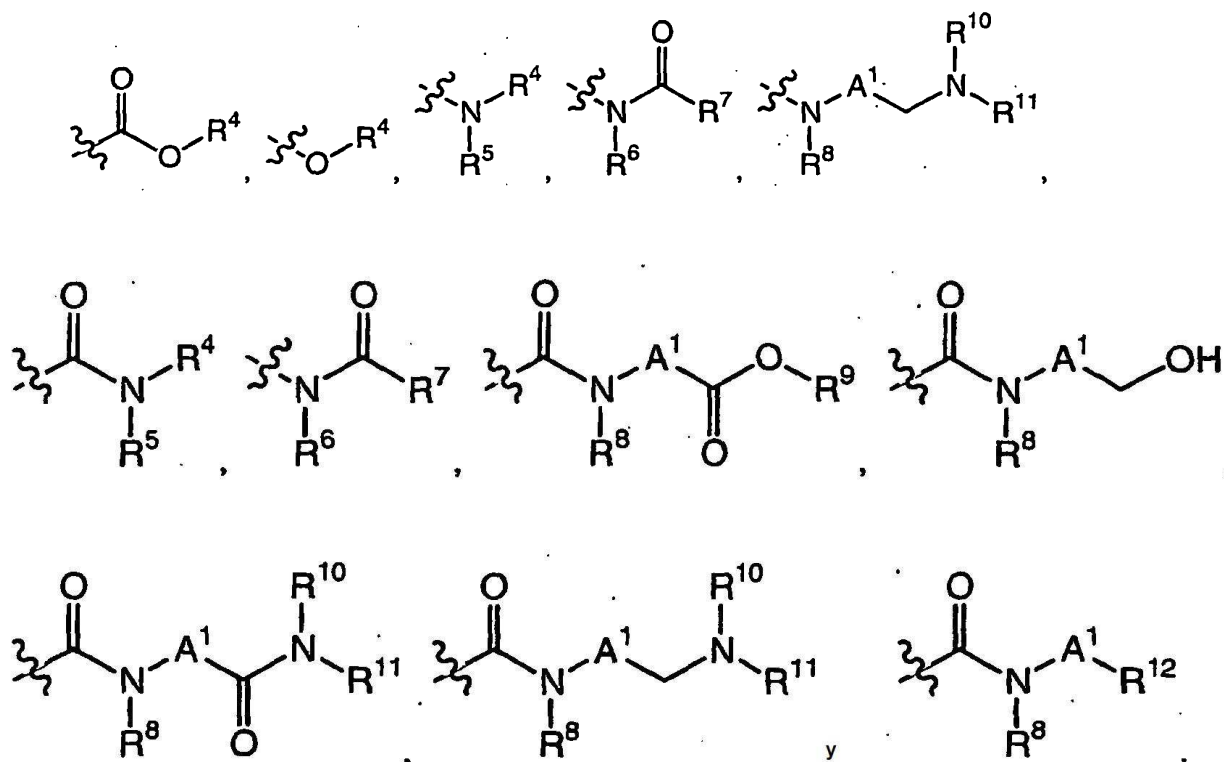
ciclohexilo, (S)-ciclohexilo, (R)-ciclohexilo, isopropilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, (S)-isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-isopropiloxi-etilo), 1-(S)-(1-(R)-benciloxi-etilo), (S)-(2-benciloxi-etilo), 4-tetrahidropiraniilo, (S)-4-tetrahidropiraniilo y (S)-4-tetrahidropiraniilo-metilo.

5 En otra forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, (R)-ciclohexilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, 1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo), 1-(S)-(1-(R)-benciloxi-etilo) y (S)-4 tetrahidropiraniilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, (R)-ciclohexilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, (S)-4 tetrahidropiraniilo y 1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo). En otra forma de realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, (R)-ciclohexilo, (S)-isopropilo y (S)-4-tetrahidropiraniilo.

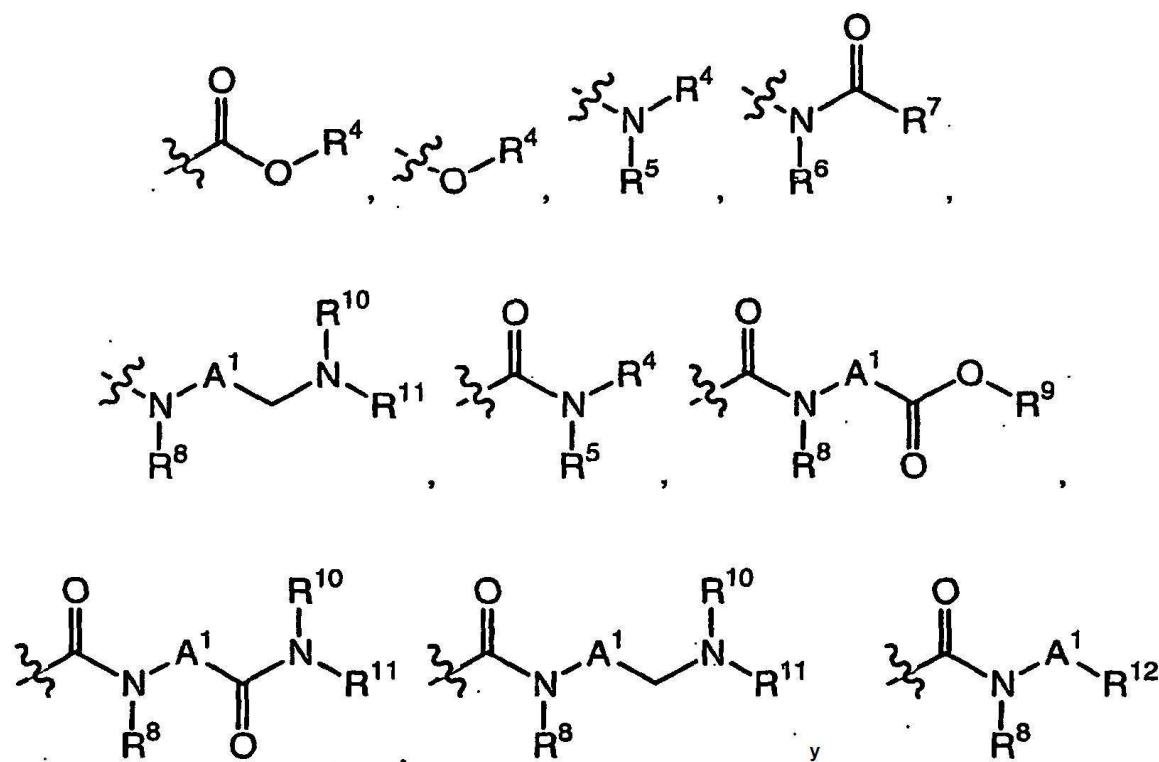
10 En una forma de realización de la presente invención, b es un número entero de 0 a 3. En otra forma de realización de la presente invención, b es un número entero de 1 a 2. En otra forma de realización de la presente invención b es 2.

15 En una forma de realización de la presente invención, L^2 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_b$; b es un número entero de 0 a 3. En otra forma de realización de la presente invención, L^2 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$.

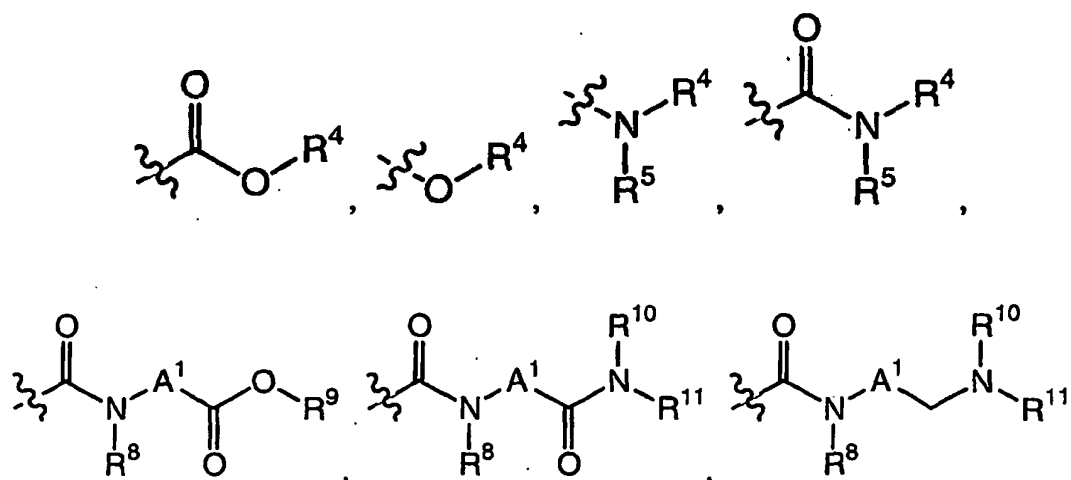
En una de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



20 En otra de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

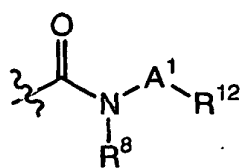


En otra de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

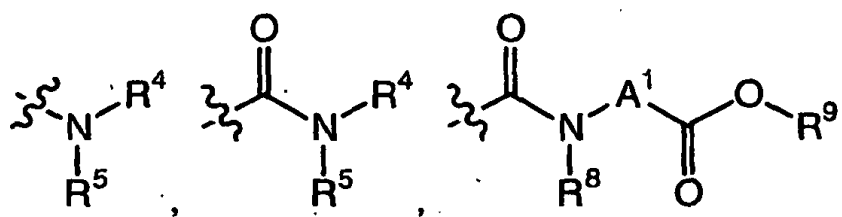


5

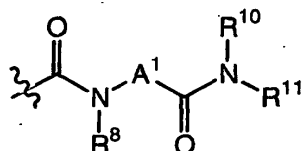
y



En otra de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

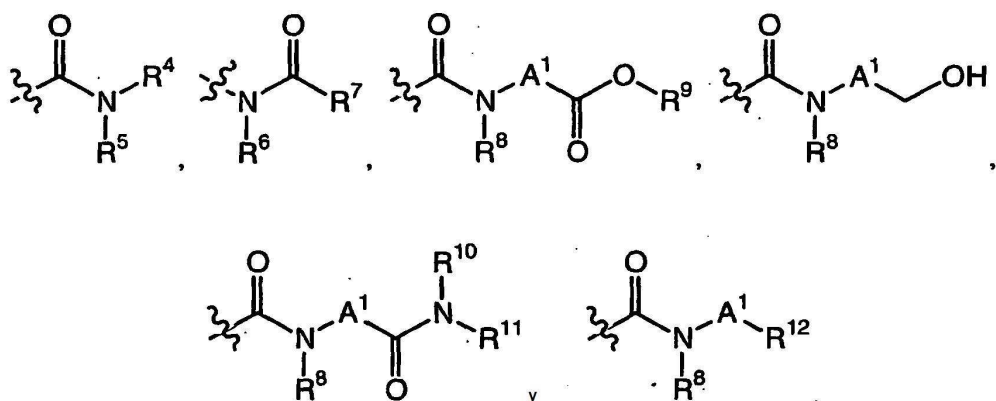


y

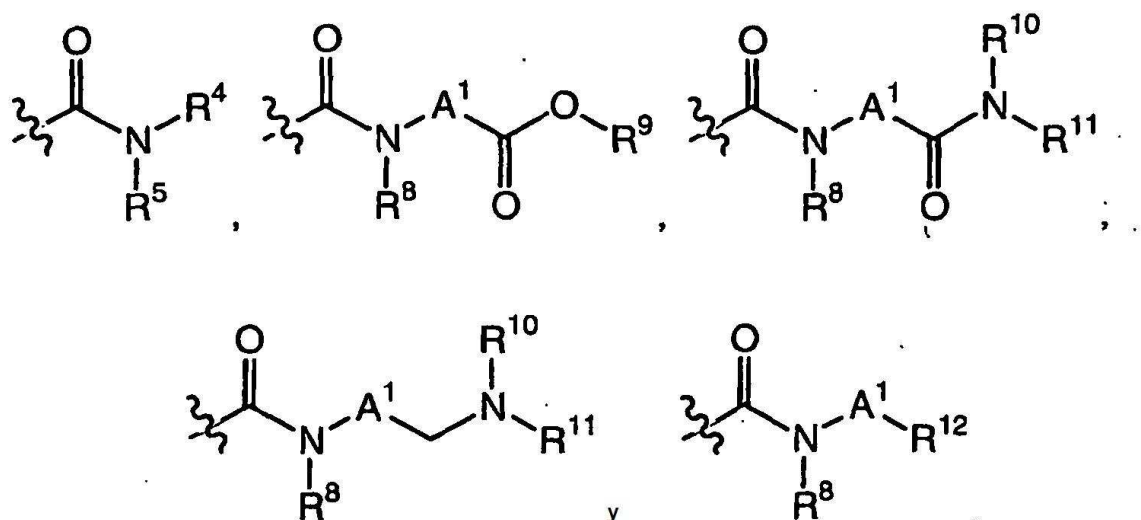


En una forma de realización de la presente invención, R³ se selecciona del grupo que consiste en

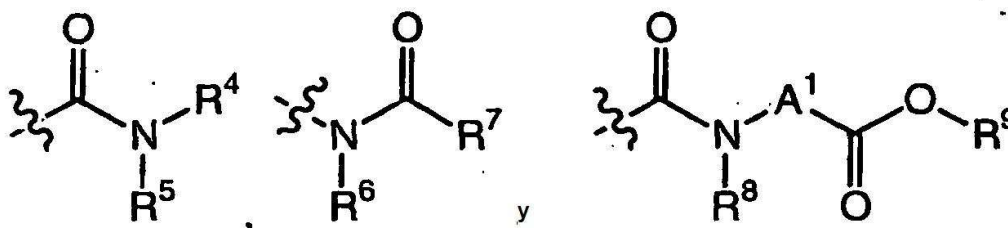
5



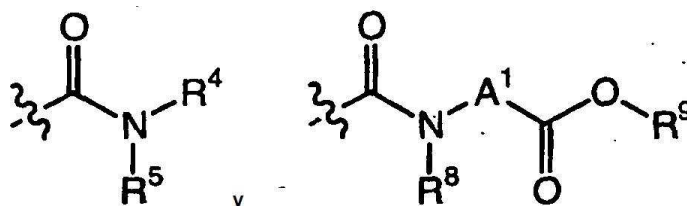
En otra forma de realización de la presente invención, R³ se selecciona del grupo que consiste en



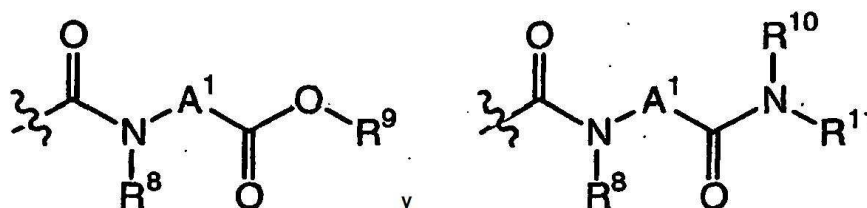
En otra forma de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en



En otra forma de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en



5 En otra forma de realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo que consiste en



10 En una forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, -alquilo C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{2-4} -O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el alquilo C_{1-8} está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo y carboxilo; y en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solos o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que
15 consiste en hidroxilo, carboxilo, -C(O)O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, -5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, -alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{2-4} -O-aralquilo y cicloalquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan de forma
20 independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo y alquilo C_{1-4} -O-heterocicloalquilo; en el que el grupo alquilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , -C(O)-O-alquilo C_{1-4} y 5-(1,2,3,4-tetrazolilo).

25 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 1-(2-hidroxio-etilo), 1-(2-benciloxietilo), 1-(3-hidroxio-n-propilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo) y ciclohexilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en etoxi-carbonilo-etilo, 1-(2-carboxio-etilo), ciclohexilo, isopropilo, 2-(1,3-dihidroxio-n-propilo), 1-(4-carboxio-n-butilo), 3-n-pentilo, t-butilo, 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 4-carboxio-ciclohexilo, 4-cianociclohexilo, 4-(5-(1,2,3,4-tetrazolilo))-ciclohexilo, 4-etoxi-carbonil-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxio-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), trans-(4-carboxio-ciclohexilo), fenil-etilo, -ciclopentil-metilo, 2-adamantilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil)-metilo, 2-imidazolil-metilo, 2-piridil-metilo, 3-piridil-metilo, 4-piridil-metilo,
30

4-piridil-etilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 1-pirrolidinil-etilo, 4-imidazolil-metilo, 2 (1-metil-imidazolilo), 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-furil-metilo, 1-(2-(4-morfolinil)-etilo), 1-(3-(4-morfolinilo)-n-propilo), 5-(2,2-dimetilo-1,3-dioxanilo), -CH((R)-isopropil)-CH₂OH, 2-(S)-(1-hidroxi-3-t-butoxi-n-propil), 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo y 1-(1-(5-(R)-1,2,3,4-tetrazolil)-2-t-butoxi)-etilo.

5 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-benciloxietilo) y 1-(3-hidroxi-n-propilo). En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, isopropilo, 3-n-pentilo, 4-carboxi-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxi-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), 2-adamantilo y -CH((R)-isopropil)-CH₂-OH.

10 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 1-(2-hidroxi-etilo) y 1-(2-benciloxietilo). En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, 3-n-pentilo, 4-carboxiciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxi-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), 2-adamantilo y -CH((R)-isopropil)-CH₂-OH.

15 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en metilo, 1-(2-hidroxi-etilo) y 1-(2-benciloxietilo). En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, cis-(4-metoxycarbonil-ciclohexilo) y cis (4-carboxi-ciclohexilo).

20 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, 1-(2-hidroxi-etilo) y ciclohexilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, t-butilo, 5-(1,2,3,4-tetrazilil)-metilo, 2-imidazolil-metilo, 4-piridil-metilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo y 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo.

25 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, 1-(2-hidroxi-etilo) y ciclohexilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, 2-imidazolil-metilo, 4-piridil-metilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo y 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo.

30 En una forma de realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en 1-(2-hidroxi-etilo) y ciclohexilo. En una forma de realización de la presente invención, R⁵ 2-(1-metil-imidazolil)-metilo.

35 En una forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH; en el que el alquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, carboxi, alcoxi C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^AR^B, -NR^L-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y -NR^L-SO₂-NR^AR^B; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxi, carboxi, oxo, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, ciano, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona); en el que R^L, R^A y R^B, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₂ y t-butoxi-carbonil-; con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo.

45 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxi, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄ O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, aralquilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo -alquilo C₁₋₄-heteroarilo o -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido en la porción heteroarilo o heterocicloalquilo con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈.

50 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, n-propilo, isobutilo, t-butilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-benciloxi-etilo), 1-(3-hidroxi-n-5-propilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 1-(3-metil-buten-2-ilo), 1-(2-propen-2-ilo), ciclohexilo, ciclohexilo-metilo, ciclohexilo-etilo; bencilo, 5-(3-t-butil-isoxazolil)-metilo, 5-(3-ciclohexil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo, 5-(3-t-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo, 5-(3-(2,2-dimetil-n-propil)-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo y 4-(1-ciclohexilmetil-1,2,3-triazolil)-metilo.

55 En otra forma de realización de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del

grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), ciclohexilo, ciclohexil-metilo, ciclohexil-etilo, bencilo, 5-(3-t-butil-isoxazolil)-metilo y 5-(3-t-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo.

5 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), ciclohexilo, ciclohexil-metilo, ciclohexil-etilo, bencilo y 5-(3-t-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo) y ciclohexilo.

10 En una forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo y $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_1CH_2-OH$; en el que el alquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alcoxi C_{1-4} , $-C(O)O-$ alquilo C_{1-4} , $NR^A R^B$, $-NR^L-C(O)-O-$ alquilo C_{1-4} y $-NR^L-SO_2-NR^A R^B$; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, carboxi, oxo, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-C(O)O-$ alquilo C_{1-4} y 5-(1,2,3,4-tetrazolilo); en el que R^L , R^A y R^B , cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-2} y t-butoxi-carbonil-; con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo.

25 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en 1-(2-etoxicarbonil-etilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-carboxi-etilo), 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxicarbonilamino-etilo), 1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(2-amino-etilo), 1-(2-dimetilamino-etilo), 1-(2-aminosulfonilamino-etilo), 1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(S)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(R)-isopropil-2-hidroxi-etilo), isopropilo, 1-(3-etoxi-n-propilo), 2-(1,3-dihidroxi-n-propilo), 1-(2,2-dimetil-n-propilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo), isobutilo, 1-(4-carboxi-n-butilo), 3-n-pentilo, isobutilo, t-butilo, 1-(3,3-dimetil-n-butilo), ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, 4-ciano-ciclohexilo, 4-(5-(1,2,3,4-tetrazolil))-ciclohexilo, 4-etoxi-carbonil-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxi-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), trans-(4-carboxi-ciclohexilo), 4-fluorobencil, fenil-etilo, 1-(3-fenil-n-propilo), ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, 2-adamantilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil)-metilo, 2-imidazolil-metilo, 2-(1-metil-4,5-dicloro-imidazolil)-metilo, 2-piridil-metilo, 3-piridil-metilo, 4-piridil-metilo, 4-piridil-etilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 1-(2-(1-pirrolidinil)-etilo), 4-imidazolil-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-furil-metilo, 2-(R)-tetrahidrofuril-metilo, 2-tienil-metilo, 3-tienil-metilo, 3-(1,1-dioxo-tetrahidro-tienilo), 2-tiazolil-metilo, 5-tiazolil-metilo, 1-(2-(4-morfolinil)-etilo), 1-(3-(4-morfolinil)-n-propilo), 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidinil), 5-(2,2-dimetil-1,3-dioxanilo), $-CH((R)-isopropil)-CH_2OH$, 2-(S)-(1-hidroxi-3-t-butoxi-n-propilo), 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo, 1-(1-(5-(R)-1,2,3,4-tetrazolil)-2-t-butoxi)-etilo y $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-CH_2CH_2-OH$.

40 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, isobutilo, t-butilo, 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(3-etoxi-n-propilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo), 1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo), 1-(2,2-dimetil-n-propilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 4-fluorobencilo, ciclopropil-metilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil)-metilo, 2-imidazolil-metilo, 5-tiazolil-metilo, 2-piridil-metilo, 4-piridil-metilo, 2-tienil-metilo, 3-tienil-metilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-(1-metil-4,5-dicloro-imidazolil)-metilo, 1-(2-(4-morfolinil)-etilo), 2-(R)-tetrahidrofuril-metilo, 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo, 1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etil), 1-(1-(S)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxicarbonil-amino-etilo), 1-(2-aminosulfonilamino-etilo), 1-(4-t-butoxicarbonil-piperidinil) y $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-OH$.

50 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en isobutilo, 1-(2,2-dimetil-n-propilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 1-(3-etoxi-n-propilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo), 1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo), ciclohexilo, ciclopropil-metilo, 4-fluorobencilo, 1-(2-(4-morfolinil)-etilo), 2-imidazolil-metilo, 2-piridil-metilo, 4-piridil-metilo, 2-tienil-metilo, 3-tienil-metilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 5-tiazolil-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-(1-metil-4,5-dicloro-imidazolil)-metilo, 1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidinil), 2-(R)-tetrahidrofuril-metilo, 1-(2-t-butoxicarbonilamino-etilo) y 1-(2-aminosulfonilamino-etilo) y $-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-OH$.

55 En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en 1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(2-t-butoxicarbonilamino-etilo), 1-(2-aminosulfonilamino-etilo), 1-(2,2-dimetil-n-propilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), ciclopropil-metilo, 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-piridil-metilo y 1-(2-(4-morfolinil)-

etilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con carboxi.

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-(2-(S)-carboxi-pirrolidinilo), 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo) y 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo) y 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo).

En una forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-4}-OH$, alquilo $C_{1-4}-CO_2H$, alcoxi C_{1-4} , ciano, cicloalquilo C_{4-8} , fenilo, trifluorometilfenilo, un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-4}-OH$, -alquilo $C_{1-6}-CO_2H$, cicloalquilo C_{4-8} , fenilo, trifluorometilfenilo y un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 4-morfolinilo, 1-(2-(S)-hidroximetil-pirrolidinilo), 1-(2-(R)-hidroximetil-pirrolidinilo), 1-(2-(S)-carboxi-pirrolidinilo), 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo), 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-(3,3-dimetil-n-propilo)-1,2,3-triazolilo), 1-(4-ciclohexil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-hidroximetil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-(2-piridilo)-1,2,3-triazolilo), 1-(4-metil-piperazinilo), 1-(4-fenil-piperidinilo), 1-(4-hidroxietil-piperidinilo), 1-(4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-piperidinilo), 1-(2-(S)-carboximetil-piperidinilo) y 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo), 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo), 1-(2-hidroxietil-piperidinilo), 4-morfolinilo, 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo) y 1-(4-ciclohexil-1,2,3-triazolilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo), 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo), 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo) y 1-(4-ciclohexil-1,2,3-triazolilo).

En otra forma de realización de la presente invención, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo).

En una forma de realización de la presente invención, R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-2} . En otra forma de realización de la presente invención, R^6 es hidrógeno.

En una forma de realización de la presente invención, R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} -cicloalquilo, aralquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} -heteroarilo y alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el grupo alquilo C_{1-5} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con carboxi, alcoxi C_{1-4} , ciano, $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ -aralquilo C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)O$ -aralquilo C_{1-4} , -alquilo $C_{1-4}-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidrotetrazol-5-ona); y en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a

dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, -C(O)Oalquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En otra forma de realización de la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo y t-butoxi. En otra forma de realización de la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁷ es t-butoxi.

En una forma de realización de la presente invención, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₇, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, ciano, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En otra forma de realización de la presente invención, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo saturado de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno; en el que el heterociclilo saturado de 5 a 10 miembros que contiene nitrógeno está sustituido con de uno a dos grupos oxo.

En otra forma de realización de la presente invención, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros seleccionado del grupo que consiste en 3-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona) y 1-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona).

En una forma de realización de la presente invención, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₈. En otra forma de realización de la presente invención, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₅₋₆. En otra forma de realización de la presente invención, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclohexilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁸ es hidrógeno.

En una forma de realización de la presente invención, A¹ es -alquilo C₁₋₄-; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ es -alquilo C₁₋₂-; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂-hidroxilo, alquilo C₁₋₂ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ sustituido con benciloxi y aralquilo.

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₂-OH)-, -CH((R)-CH₂-OH)-, -CH((S)-CH₂-OH)-, -CH(CH₂-O-t-butilo)-, -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH(CH₂-O-bencilo)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)-, -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-, -CH(bencilo)-, -CH((R)-bencilo)- y -CH((S)-bencilo)-.

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH((R)-CH₂-OH)-, -CH((S)-CH₂-OH)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-. En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en CH((R)-CH₂-OH)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-. En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH((R)-CH₂-OH) y -CH((S)-CH₂-O-bencilo)-.

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-. En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)- y -CH((S)-CH₂-O-bencilo)-.

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₂-OH)-, -CH((R)-CH₂-OH)-, -CH((S)-CH₂-OH)-, -CH(CH₂-O-t-butilo)-, -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-t-butilo)-,

-CH(CH₂-O-bencilo)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)-, -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-, -CH(bencilo)-, -CH((R)-bencilo)- y -CH((S)-bencilo)-.

En otra forma de realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-.

- 5 En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, -
- 10 C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y aralquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y bencilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ es metilo.

- 15 En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, -
- 20 C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

- En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y aralquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y bencilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo e isopropilo. En otra forma de realización de la presente invención, R⁹ es metilo.
- 25

- En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con benciloxi, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).
- 30

- En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ es hidrógeno.
- 35

En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-(CH₃)-CH₂OH, -CH-((R)-CH₃)-CH₂OH y -CH-((S)-CH₃)-CH₂OH. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-((R)-CH₃)-CH₂OH y -CH-((S)-CH₃)-CH₂OH.

- 40 En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con benciloxi, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y ácido dialcanoico C₂₋₆; en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).
- 45

- En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo y ácido dialcanoico C₂₋₆. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-(CH₃)-CH₂OH, -CH-((R)-CH₃)-CH₂OH, -CH-((S)-CH₃)-CH₂OH, ácido 2-(S)-pentanoico y ácido 2-(R)-pentanoico. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-((R)-CH₃)-CH₂OH, -CH-((S)-CH₃)-CH₂OH, ácido 2-(S)-pentanoico y ácido 2-(R)-pentanoico.
- 50

En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁰ es hidrógeno. En otra forma de realización de la presente

invención, R^{11} es ácido 2-(S)-pentanoico.

En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y que además contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O o N.

En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en 1-piperidinilo y 4-morfolinilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-morfolinilo.

En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 1 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en 1-piperidinilo y 4-morfolinilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-morfolinilo.

En una forma de realización de la presente invención, R^{12} selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)-C$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, bencilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, 5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrazolilo) y 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 1-piperidinil-metilo y 4-morfolinil-metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} es ácido 5-(1,2,3,4-tetrazolilo).

En una forma de realización de la presente invención, R^{12} selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, $-C(O)-C$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, bencilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 4-(1,2,3,5-tetrazolilo), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) sustituido con bencilo, 4-(1,2,3,5-tetrazolilo) sustituido con bencilo y -alquilo C_{1-4} -(heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, 5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrazolilo), 4-(1-bencil-1,2,3,5-(1,2,3,4-tetrazolilo)) 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 1-piperidinil-metilo y 4-morfolinil-metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, 5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrazolilo), 4-(1-bencil-1,2,3,5-(1,2,3,4-tetrazolilo)) 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 1-piperidinil-metilo y 4-morfolinil-metilo. En otra forma de realización de la presente invención, R^{12} se selecciona del grupo que consiste en 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 4-(1-bencil-1,2,3,5-(1,2,3,4-tetrazolilo)).

En otra forma de realización de la presente invención, R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} y $-C(O)$ -alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-4} . En otra forma de realización de la presente

invención, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)O-alquilo C₁₋₄ y -C(O)-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄.

- 5 En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, isopropil-carbonilo, n-butil-carbonilo y metoxi-metil-carbonilo-. En otra forma de realización de la presente invención, R¹⁵ es hidrógeno.

En formas de realización adicionales, la presente invención está dirigida a cualquier compuesto o grupo de compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en los compuestos que se indican en las Tablas 1-9 más adelante.

- 10 En una forma de realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) cuya Cl₅₀ medida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 es inferior o igual a aproximadamente 1,0 µM, preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,5 µM, más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,2 µM, más preferentemente inferior o igual a aproximadamente 0,1 µM.

- 15 Formas de realización adicionales de la presente invención incluyen aquéllas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (p.ej., R¹, R², R³, L¹, L², a, etc.) se seleccionan de forma independiente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier grupo de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se ha definido en el presente documento.

- 20 Compuestos representativos de la presente invención son como se enumera en las Tablas 1 a 9, más adelante. A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos se prepararon como mezclas de estereoisómeros. Para los grupos de sustituyentes unidos a través de dos puntos en las estructuras en las siguientes Tablas, por ejemplo L¹, el grupo sustituyente se identifica como se incorporaría en el encabezado de estructuras de la tabla.

Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)

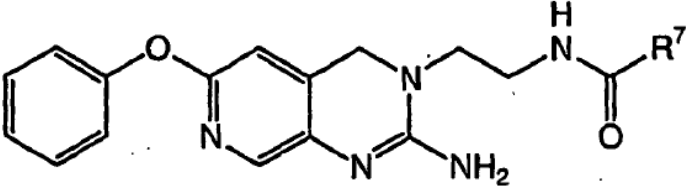
	
Nº ID	R7
1	ciclohexilo
2	t-butoxi

Tabla 2: Compuestos representativos de fórmula (I)

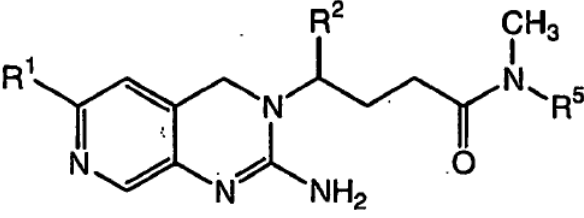
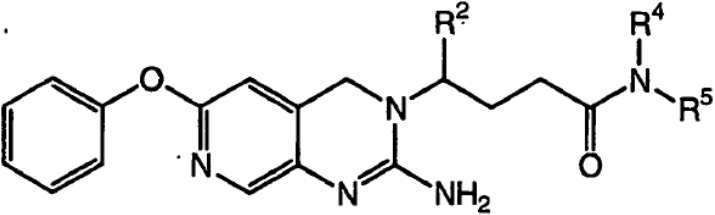
			
Nº ID	R ¹	R ²	R ⁵
3	2-metoxi-fenilo	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo
4	2-fluoro-fenilo	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo

Tabla 3: Compuestos representativos de fórmula (I)

			
Nº ID	R ²	R ⁴	R ⁵
5	(S)-ciclohexilo	metilo	ciclohexilo
6	H	H	2-adamantilo
7	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	ciclohexilo
8	(S)-isopropilo	metilo	4-carboxi-ciclohexilo
10	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	4-ciano-ciclohexilo
11	(S)-isopropilo	metilo	4-ciano-ciclohexilo
12	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	4-(5-(1,2,3,4-tetrazolil))-ciclohexilo
13	(S)-isopropilo	metilo	4-(5-(1,2,3,4-tetrazolil))-ciclohexilo
14	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	4-etoxi-carbonil-ciclohexilo
15	(S)-isopropilo	metilo	1-(2-(etoxicarbonil-etilo)
16	(S)-isopropilo	metilo	1-(2-carboxi-etilo)
17	(S)-ciclohexilo	metilo	4-etoxi-carbonil-ciclohexilo

18	(S)-ciclohexilo	metilo	4-carboxi-ciclohexilo
19	(S)-isopropilo	1-(3-hidroxi-n-propilo)	ciclohexilo
20	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	4-carboxi-ciclohexilo
21	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	isopropilo
22	1-(2-hidroxi-etilo)	metilo	ciclohexilo
23	1-(2-metoxi-etilo)	metilo	ciclohexilo
24	2-isopropiloxi-etilo	metilo	ciclohexilo
25	(S)-(2-benciloxi-etilo)	metilo	ciclohexilo
26	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	4-carboxi-ciclohexilo
27	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	4-etoxi-carbonil-ciclohexilo
29	(S)-isopropilo	H	-CH((R)-isopropil)-CH ₂ OH
31	(S)-isopropilo	1-(2-hidroxi-etilo)	ciclohexilo
32	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	cis-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexilo
33	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo
34	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	trans-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexilo
35	(S)-4-tetrahidro-piranilo	metilo	trans-(4-carboxi)-ciclohexilo
36	(S)-isopropilo	H	-CH((R)-isopropil)-CH ₂ -OH
37	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo
38	(S)-4-tetrahidro-piranilo	1-(2-hidroxi-etilo)	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo
39	(S)-4-tetrahidro-piranilo	1-(2-benciloxi-etilo)	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo
41	(S)-isopropilo	H	2-(1,3-dihidroxi-n-propilo)
42	(S)-isopropilo	metilo	cis-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexilo
43	(S)-isopropilo	metilo	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo
44	(S)-ciclohexilo	metilo	1-(4-carboxi-n-butilo)
49	(S)-ciclohexilo	1-(2-benciloxi-etilo)	3-n-pentilo
50	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	3-n-pentilo
77	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	5-(1,2,3,4-tetrazolil)-metilo-
78	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	2-imidazolil-metilo-
79	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	4-piridil-metilo-
80	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	1-(1,2,4-triazolil)-metilo
81	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	3-(2-(1-pirrolidinil)-etilo

82	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	4-imidazolil-metilo-
83	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	2-(1-metil-imidazolil)-metilo-
104	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	2-piridil-metilo-
105	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	3-piridil-metilo-
106	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	4-piridil-etilo-
107	(S)-ciclohexilo	H	2-(S)-(1-hidroxi-3-t-butoxi-n-propilo)
110	(S)-ciclohexilo	H	1-(R)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil)-2-t-butoxi)-etilo-
112	(S)-ciclohexilo	H	1-(1-(5-(R)-1,2,3,4-tetrazolil)-2-t-butoxi)-etilo-
113	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	4-piridil-metilo-
114	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	2-furil-metilo-
115	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	t-butilo
116	(S)-ciclohexilo	H	1-(2-(4-morfolinil-etilo)
117	(S)-ciclohexilo	H	t-butilo
118	(S)-ciclohexilo	H	1-(3,3-dimetil-n-butilo)
119	(S)-ciclohexilo	H	1-pirrolidinil-etilo
120	(S)-ciclohexilo	metilo	2-(1,3-dihidroxi-n-propilo)
121	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)-	3-piridil-metilo
122	(S)-ciclohexilo	metilo	fenil-etilo-
130	(S)-ciclohexilo	metilo	5-(2,2-dimetil-1,3-dioxanilo)
131	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	ciclopentil-metilo
132	(S)-ciclohexilo	H	1-(3(4-morfolinil)-n-propilo
133	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	-(1-metil-imidazolilo)
137	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	4-piridil-metilo
138	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo)
139	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	1-(1-(S)-metil-2-hidroxi-etilo)
141	(S)-ciclohexilo	1-(2-hidroxi-etilo)	2-tienil-metilo-
142	(S)-ciclohexilo	1-(2-metoxi-etilo)	1-(2-metoxi-etilo)
145	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	1-(2-t-butoxicarbonil-amino-etilo)
146	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	1-(2-amino-etilo)-

147	(S)-ciclohexilo	1(3,3-dimetil-n-butilo)-	1-(2-amino-sulfonil-amino-etilo)-
150	(S)-ciclohexilo	H	4-(1-t-butoxicarbonil-piperidinilo)
154	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	2-tienil-metilo-
155	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	2-piridil-metilo-
156	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	3-tienil-metilo-
157	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	2-tiazolil-metilo-
158	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	4-fluoro-bencilo
159	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	5-tiazolil-metilo-
160	(S)-ciclohexilo	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
162	(S)-ciclohexilo	1-(2-t-butoxi-etilo)	2-piridil-metilo-
165	(S)-ciclohexilo	metilo	1-(2-dimetilamino-etilo)
170	(S)-ciclohexilo	metilo	3-(1,1-dioxo-tetrahidro-tienilo)
171	(S)-ciclohexilo	metilo	1-(2-hidroxi-etilo)
172	(S)-ciclohexilo	1-(3,3-dimetil-n-butilo)	2-(1-metil-4,5-dicloro-imidazolil)-metilo
173	(S)-ciclohexilo	H	1-(3-etoxi-n-propilo)
174	(S)-ciclohexilo	1-(3,3-dimetil-n-butilo)	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-
175	(S)-isopropilo	H	1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo)
176	(S)-ciclohexilo	ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -O-CH ₂ CH ₂ -OH
177	1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo)	metilo	ciclohexilo
178	1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo)	metilo	1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo)
179	(S)-ciclohexilo	H	1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo)
180	(S)-ciclohexilo	H	1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo)
181	(S)-ciclohexilo	H	1-(2-t-butoxi-etilo)
183	(S)-ciclohexilo	metilo	1-(1-(R)-metil-2-hidroxi-etilo)
185	1-(S)-1-(R)-benciloxi-etilo)	1-(3,3-dimetil-n-butilo)	4-piridil-metilo-
186	1-(S)-1-(R)-hidroxi-etilo)	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
189	(S)-ciclohexilo	isobutilo	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-
190	(S)-isopropilo	isobutilo	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-

204	(S)-ciclohexilo	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
208	(S)-ciclohexilo	H	isobutilo
210	(S)-ciclohexilo	H	2-(R)-tetrahidrofuril-metilo
212	(S)-ciclohexilo	H	ciclopropil-metilo-
219	(S)-4-tetrahidro-piranil-metilo	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
223	(S)-ciclohexilo	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)

Tabla 4: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R²	A¹	R⁸	R⁹
28	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH₂-OH)-	H	metilo
30	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH₂-OH)-	H	H
40	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-OH)-	H	metilo
45	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	H	metilo
46	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-OH)-	H	H
47	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	H	H
48	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH₂-O-bencilo)-	H	bencilo
51	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	metilo	metilo
52	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	metilo	H
53	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH₂-O-bencilo)-	H	metilo
54	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH₂-O-bencilo)-	H	H
55	(S)-4-tetrahidro-piranilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	H	metilo
56	(S)-4-tetrahidro-piranilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	metilo	metilo
57	(S)-4-tetrahidro-piranilo	-CH((S)-CH₂-O-bencilo)-	H	H

58	(S)-4-tetrahidro- piranilo	-CH((S)-CH ₂ -O- bencilo)-	metilo	H
60	(S)-4-tetrahidro- piranilo	-CH((R)-CH ₂ -O-t- butilo)-	metilo	H
61	(S)-ciclohexilo	-CH((S)-CH ₂ -O-t- butilo)-	H	metilo
62	(S)-ciclohexilo	-CH((S)-CH ₂ -O-t- butilo)-	H	H
63	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O-t- butilo)-	H	metilo
64	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O-t- butilo)-	H	H
65	(S)-ciclohexilo	-CH((S)-CH ₂ -O-t- butilo)-	metilo	metilo
66	(S)-ciclohexilo	-CH((S)-CH ₂ -O- t- butilo)-	metilo	H
69	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH ₂ -O- t- butilo)-	H	metilo
70	(S)-isopropilo	-CH((S)-CH ₂ -O- t- butilo)-	H	H
71	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- bencilo)-	metilo	metilo
84	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ -	ciclohexilo	H
85	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- bencilo)-	Metilo	H
86	(S)-isopropilo	-CH ₂ -	ciclohexilo	H
87	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	H	metilo
88	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	H	H
136	(S)-ciclohexilo	-CH((S)-CH ₂ -O-t- butilo)	H	isopropilo
140	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O-t- butilo)	H	isopropilo
227	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- bencilo)	H	Isopropilo
228	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- bencilo)	H	etilo

Tabla 5: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R ²	R ⁴ + R ⁵ junto con átomo de N
89	(S)-ciclohexilo	2-(S)-carboxi- pirrolidin-1-ilo
90	(S)-ciclohexilo	1-(2-(S)-carboxi- octahidro-indolilo)
91	(S)-ciclohexilo	1-(2-(S)-carboxi- piperidinilo)
92	(S)-ciclohexilo	1-(2-(S)-carboxi- octahidro-indolilo)
93	(S)-ciclohexilo	1-(2-(S)-carboximetil- piperidinilo)
143	(S)-ciclohexilo	1-(2-(S)-hidroximetil-pirrolidinilo)
144	(S)-ciclohexilo	1-(2-(R)-hidroximetil-pirrolidinilo)
148	(S)-ciclohexilo	1-(4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)- piperidinilo)
149	(S)-ciclohexilo	1-(4-fenil-piperidinilo)
164	(S)-ciclohexilo	1-(4-hidroxietil-piperidinilo)
166	(S)-ciclohexilo	4-morfolinilo
169	(S)-ciclohexilo	1-(4-metil-piperazinilo)

Tabla 6: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R ²	A ¹	R ¹²
94	(S)-tetrahydro-piranilo	-CH((R)-CH ₂ -O- bencilo)-	hidroximetilo-
95	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrazolilo)
96	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	4-(1-bencil-1,2,3,5-(1,2,3,4-tetrazolilo))
97	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	5-(1,2,3,4-tetrazolilo)
99	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo)-	1-piperidinil-metilo-

101	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	1-piperidinil-metilo-
102	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	4-morfolinil-metilo-

5

Tabla 7: Compuestos representativos de fórmula (I)

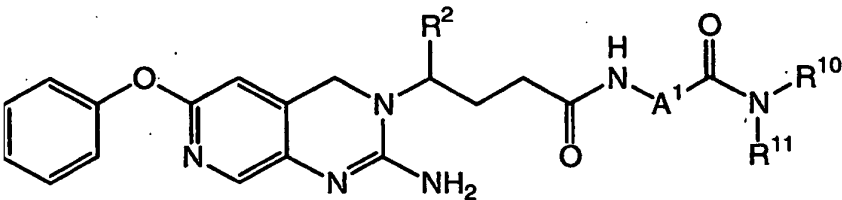
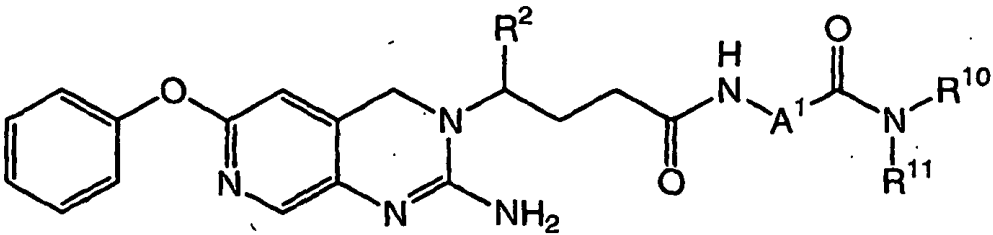
			
Nº ID	R ²	A ¹	R ¹⁰ + R ¹¹ con átomo de N ²
98	(S)-isopropilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	1-piperidinilo
100	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	1-piperidinilo
103	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	4-morfolinilo

Tabla 8: Compuestos representativos de fórmula (I)

				
Nº ID	R ¹	A ¹	R ¹⁰	R ¹¹
108	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	H	-CH((R)-CH ₂ -OH)
109	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	H	-CH((R)-CH ₃ -CH ₂ -OH)
111	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	H	H
224	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	H	Ácido 2-(S)-pentanoico
225	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O- t- butilo-)	H	Ácido 2-(R)-pentanoico

		butilo)-		pentanoico
--	--	----------	--	------------

5

Tabla 9: Compuestos representativos de fórmula (I)

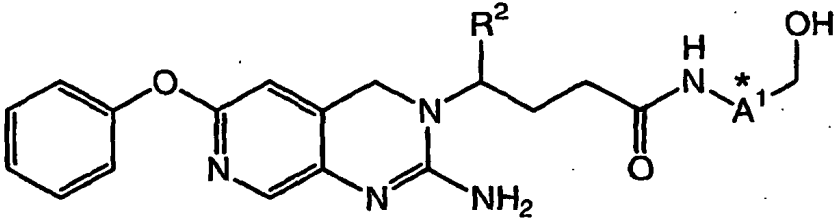
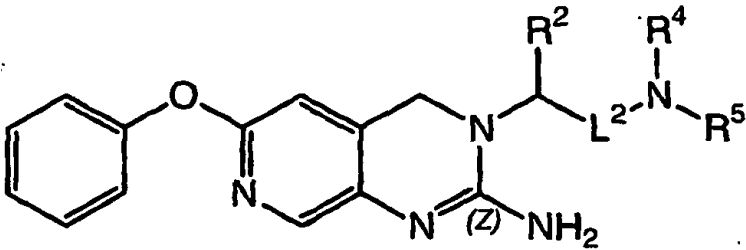
			
Nº ID	R ²	A ¹	Estereo "±"
126	(S)-ciclohexilo	-CH (bencilo)-	(S)
127	(S)-ciclohexilo	-CH (bencilo)-	(R)

Tabla 10: Compuestos representativos de fórmula (I)

			
Nº ID	R ²	L ²	R ⁴ + R ⁵ juntos
151	(R)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4-clclohexil-1,2,3-triazolilo)
152	(R)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo)
153	(R)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4-(2-piridil)-1,2,3-triazolilo)
163	(R)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4-hidroximetil-1,2,3-triazolilo)
198	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	1-(4-clclohexil-1,2,3-triazolilo)
199	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo)

10

Tabla 11: Compuestos representativos de fórmula (I)

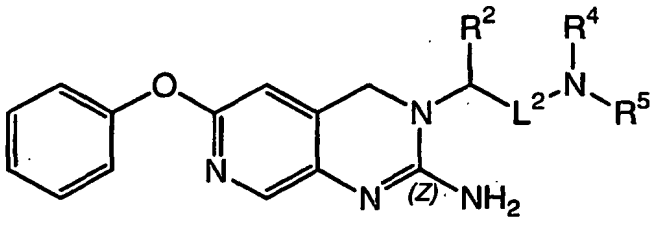
				
Nº ID	R ²	L ²	R ⁴	R ⁵
161	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
182	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1-(3,3-dimetil-n-butilo)	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-
184	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	1-(1-(R)-metil- 2-hidroxi-etilo)
187	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	ciclohexilo
188	(S)-isopropilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	1-(1-(R)-isopropil-2-hidroxi-etilo)
191	(S)-isopropilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	1-(1-(R)-metil- 2-hidroxi-etilo)
192	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	isobutilo	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-
193	(S)-isopropilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	isobutilo	1-(2-(4-morfolinil)-etilo)-
194	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo)
195	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	1-(2-t-butoxi-etilo)
197	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	1-(2-dimetilamino-etilo)
206	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	metilo	ciclohexilo
209	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	isobutilo
211	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	2-(R)-tetrahidrofuril-metilo
213	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	ciclopropil-metilo-
214	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
216	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	H	1-(3,3-dimetil-n-butilo)

Tabla 12: Compuestos representativos de fórmula (I)

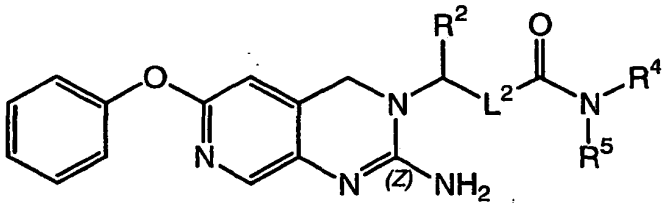
				
Nº ID	R ²	L ²	R ⁴	R ⁵
196	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	metilo	ciclohexilo
200	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ -	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
202	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ -	H	1-(3,3-dimetil-n-butilo)
205	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ -	metilo	ciclohexilo
218	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ -	H	1-(2,2-dimetil-n-propilo)
220	(S)-isobutilo	ausente	H	feniletilo-
221	(S)-isobutilo	ausente	metilo	feniletilo-
222	(S)-isobutilo	ausente	H	1-(3-fenil-n-propilo)

Tabla 13: Compuestos representativos de fórmula (I)

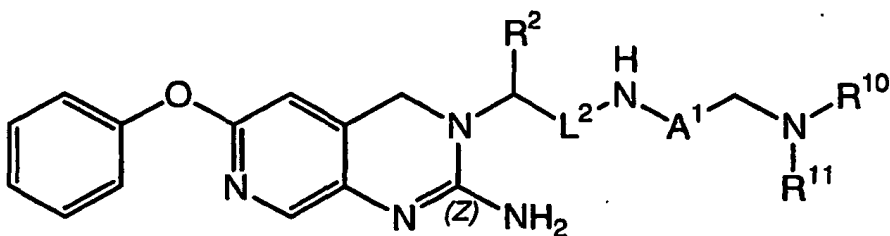
					
Nº ID	R ²	L ²	A ¹	R ¹⁰	R ¹⁰
167	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-CH((R)-CH ₂ -O-t-butilo)-	H	H

Tabla 14: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R ²	A ¹	R ¹⁰	R ¹¹
168	(S)-ciclohexilo	-CH((R)-CH ₂ -O-t-butilo)-	H	H

Tabla 15: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R ²	R ⁶ + R ⁷ juntos
135	(R)-ciclohexilo	3-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona)
229	(R)-ciclohexilo	3-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona)

Tabla 16: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº ID	R ²	L ²	R ⁴
74	(S)-isopropilo	-M ₂ CH ₂ -	H
75	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	t-butilo
125	(S)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ -	H

231	(S)-isopropilo	-CH ₂ CH ₂ -	bencilo
-----	----------------	------------------------------------	---------

Tabla 17: Compuestos representativos de fórmula (I)

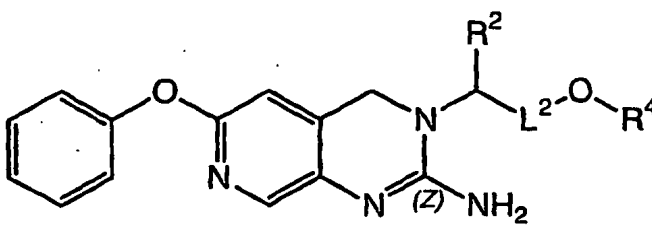
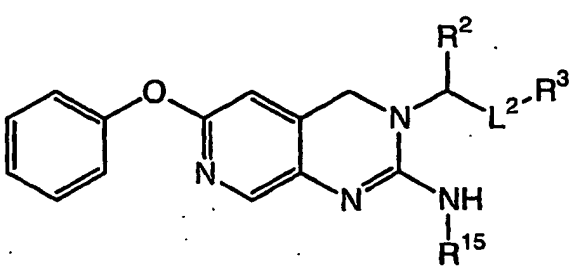
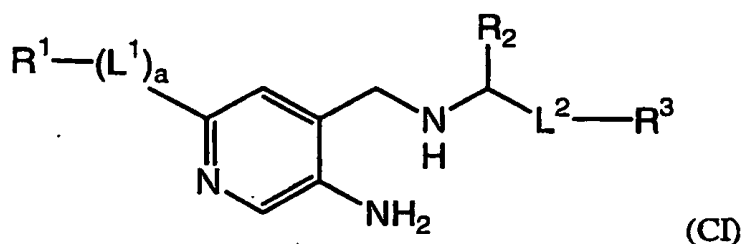
			
Nº ID	R ²	L ²	R ⁴
232	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	ciclohexil-etilo-
233	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	1-(3-metil-buten-2-ilo)
234	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	ciclohexil-metilo-
235	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	5-(3-ciclohexil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo-
236	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	5-(3-t-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo-
237	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	5-(3-t-butil-isoxazolil)-metilo-
238	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	5-(3-(2,2-dimetil-n-propil)-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo-
239	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	4-(1-(ciclohexil-metil)-1,2,3-triazolil)-metilo-
240	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	n-propilo
241	(R)-isopropilo	-CH ₂ -	1-(propen-2-ilo)

Tabla 18: Compuestos representativos de fórmula (I)

				
Nº ID	R ²	L ²	R ³	R ¹⁵
245	(R)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4-t-butil-1,2,3-	amino

			triazolilo)	
246	(<i>R</i>)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4- <i>t</i> -butil-1,2,3-triazolilo)	hidroxi
247	(<i>R</i>)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4- <i>t</i> -butil-1,2,3-triazolilo)	metoxi-metil-carbonilo-
248	(<i>R</i>)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4- <i>t</i> -butil-1,2,3-triazolilo)	Isobutil-carbonilo-
249	(<i>R</i>)-ciclohexilo	-CH ₂ -	1-(4- <i>t</i> -butil-1,2,3-triazolilo)	<i>n</i> -butil-carbonilo
250	(<i>R</i>)-ciclohexilo	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	1-(4-(1-3,3-dimetil- <i>n</i> -propil)-1,2,3-triazolilo)	hidroxi

La presente invención está dirigida además a intermedios en la síntesis del compuesto de fórmula (I). En una forma de realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (CI)



5

en la que R¹, a, L¹, R², b y R³ son como se ha definido en el presente documento. Los compuestos de fórmula (CI) son útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “halógeno” deberá significar flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Preferentemente, el halógeno es flúor o cloro. Más preferentemente, el halógeno es flúor.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “alquilo”, se use solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, radicales alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo y similares. De forma similar, el término “alquilo C_{x-y}”, en el que X e Y son números enteros, incluirán cadenas lineales y ramificadas que comprenden entre X e Y átomos de carbono. Preferentemente, el grupo alquilo contiene de uno a diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono, más preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “alcoxi” indicará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos con anterioridad. Por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, sec-butoxi, *t*-butoxi, *n*-hexiloxi y similares. De forma similar, el término “alcoxi C₁₋₄” incluirá cadenas lineales y ramificadas que comprenden de uno a cuatro átomos de carbono.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, las expresiones “alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno” y “alquilo C₁₋₄ halogenado” significarán un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a cuatro átomos de carbono, en el que el alquilo está sustituido con uno o más, preferentemente de uno a cinco, más preferentemente de uno a tres átomos de halógeno. Preferentemente, el halógeno se selecciona de cloro o flúor.

De forma similar, las expresiones “alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno” y “alcoxi C₁₋₄ halogenado” significarán un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a cuatro átomos de carbono, en el que el alcoxi está sustituido con uno o más, preferentemente de uno a cinco, más preferentemente de uno a tres átomos de

halógeno. Preferentemente, el halógeno se selecciona de cloro o flúor.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil” significará un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres, grupos hidroxil, más preferentemente de uno a dos grupos hidroxil.

- 5 Más preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo hidroxil. Preferentemente, cuando el grupo alquilo C₁₋₄ tiene un átomo de carbono terminal, el grupo hidroxil está unido a dicho átomo de carbono terminal.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxil” significará un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con uno o más, preferentemente de uno a tres, grupos carboxil, más preferentemente de uno a dos grupos carboxil.

- 10 Más preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo carboxil. Preferentemente, cuando el grupo alquilo C₁₋₄ tiene un átomo de carbono terminal, el grupo carboxil está unido a dicho átomo de carbono terminal.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “alquilo C₁₋₄ sustituido con amino” significará un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada, en el que el alquilo C₁₋₄ está sustituido con de uno a dos, preferentemente un grupo amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquilamino C₁₋₄). Más preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido con un grupo amino, alquilamino C₁₋₄ o di(alquilamino C₁₋₄). Preferentemente, cuando el grupo alquilo C₁₋₄ tiene un átomo de carbono terminal, el grupo alquilamino C₁₋₄ o di(alquilamino C₁₋₄) está unido a dicho átomo de carbono terminal.

- 15

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “arilo” se referirá a estructuras de anillo aromático completamente conjugado tales como fenilo, naftilo y similares.

- 20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “aralquilo C₁₋₄” o “aralquilo” significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el grupo “aralquilo C₁₋₄” está unido a través la porción alquilo. Por ejemplo, feniletilo está unido a través del átomo de carbono terminal del grupo etilo (es decir, fenil-CH₂-CH₂-).

- 25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “aralcoxi C₁₋₄” o “aralcoxi” indicará un radical éter de oxígeno del grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada descrito con anterioridad sustituido con un grupo arilo. A menos que se indique lo contrario, el grupo “aralcoxi C₁₋₄” está unido a través del átomo de oxígeno. Por ejemplo, benciloxi y similares.

- 30 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “cicloalquilo” significará cualquier sistema de anillo saturado, en puente o unido por espiro, monocíclico, bicíclico, policíclico, estable de tres a dieciséis miembros. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norboranilo, adamantilo, espiropentano, 2,2,2-biciclooctilo y similares. A menos que se indique lo contrario, los grupos “cicloalquilo” no contienen heteroátomos de N, O o S.

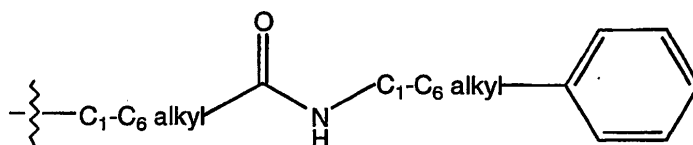
- 35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “carbociclilo parcialmente insaturado” significará cualquier sistema de anillo en puente o unido en espiro, monocíclico, bicíclico, policíclico, estable de tres a dieciséis miembros que contiene al menos un átomo de carbono que no es parte de un enlace insaturado (es decir, un doble o triple enlace) o cualquier sistema de anillos bicíclico, policíclico, en puente o unido en espiro, parcialmente aromático (p. ej., condensado con benzo). Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantraceno, indanilo, y similares. A menos que se indique lo contrario, los grupos “carbociclilo parcialmente insaturado” no contienen heteroátomos de N, O o S.

- 40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, “heteroarilo” indicará cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable.

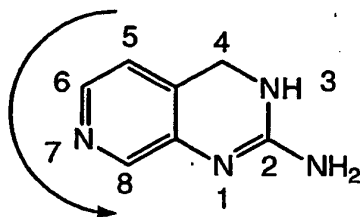
- 50 Ejemplos de grupo heteroarilo adecuados incluyen, entre otros, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, bencitiazolilo, purinilo, quinolizino, quinolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalacilino, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y similares. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen furilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo y 5-(1,2,3,4-tetrazolilo).

- Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” indicará cualquier estructura de anillo saturado o parcialmente insaturado monocíclico de cinco o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillo
- 5 bicíclico saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros (p. ej., condensado con benzo) que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable.
- 10 Ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, entre otros, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, indolinilo, cromenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, tetrahidropiranilo, azepinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanilo, y similares. Grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y azepinilo.
- 15 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “heterociclilo” incluirá cualquier grupo heteroarilo o heterocicloalquilo como se ha definido en el presente documento. En una forma de realización, el grupo heterociclilo es un grupo heteroarilo de 5 a 6 o de 9 a 10 miembros. En otra forma de realización, el grupo heterociclilo es un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 o de 9 a 10 miembros.
- Como se usa en el presente documento, la anotación “*” indicará la presencia de un centro estereogénico.
- 20 Cuando un grupo concreto está “sustituido” (p. ej., cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo etc.), dicho grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, más preferentemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados de forma independiente de la lista de sustituyentes.
- Con referencia a los sustituyentes, la expresión “de forma independiente” significa que cuando es posible uno de
- 25 dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se facilitan en el presente documento no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que se use el término “aproximadamente” de forma explícita o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en el presente documento haga referencia al valor real dado y también se pretende que haga referencia a la aproximación de dicho
- 30 valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia en la técnica, incluidas aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.
- Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “disolvente aprótico” significará cualquier disolvente que no proporcione un protón. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, DMF, dioxano THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.
- 35 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “grupo saliente” significará un átomo o grupo cargado o no cargado que se desvía durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.
- Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “grupo protector de nitrógeno” significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno
- 40 frente a la participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente tras la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, entre otros, carbamatos, grupos de la fórmula -C(O)O-R en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, 2,2-dicloroetilo, feniletilo, CH₂=CHCH₂-, y similares; amidas, grupos de la fórmula -C(O)-R' en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo, grupos de la fórmula -SO₂-R" en la que R" es, por ejemplo, tolilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene &P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999.
- 45 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “grupo protector de oxígeno” significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno frente a la participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente tras la reacción. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, metilo, bencilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetilo, 1-etoxietilo y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene &P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.
- 50 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión “grupo protector de oxígeno” significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno frente a la participación en una reacción y que puede eliminarse fácilmente tras la reacción. Ejemplos adecuados incluyen, entre otros, metilo, bencilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, acetilo, 1-etoxietilo y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos tales como T.W. Greene &P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.
- Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral

designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-(alquilo C₁-C₆)-aminocarbonil-(alquilo C₁-C₆)-" se refiere a un grupo de la fórmula



- 5 A menos que se indique lo contrario, la posición en la cual los grupos sustituyentes sobre los compuestos de fórmula (I) están unidos al núcleo 2-amino-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidina se indicará del siguiente modo:



Las abreviaturas usadas en la memoria, en particular en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

Ac=	Aceto (es decir, -C(O)-CH ₃)
EA=	Enfermedad de Alzheimer
APP =	Proteína precursora amiloide
BACE=	β Enzima de fragmentación en el sitio amiloide
BPE-Rh =	Catalizador (1,2-bis(fosfolano)etano-Rh
Cbz =	Carbobenciloxi
DCC=	N,N-diciclohexilcarbodiimida
DCM =	Diclorometano
DIAD=	Azodicarboxilato de diiodopropilo
DIPEA or DIEA =	Diisopropiletilamina
DMA=	N,N-dimetilacetamida
DMAP=	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DME=	Dimetoxietano
DMF=	N,N-dimetilformamida
DMSO=	Dimetilsulfóxido
EDC or EDC1 =	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato
EtOAc =	Acetato de etilo
EtOH =	Etanol
HBTU =	O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HEPES =	Ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano
HOBT or HOBT =	1-hidroxibenzotriazol
HPLC=	Cromatografía de líquidos de presión alta
LAH =	Hidruro de litio-aluminio
LC/MS =	Cromatografía de líquidos / Espectrometría de masas
mCPBA or MCPBA =	Ácido m-cloro-peroxibenzoico
MeOH =	Metanol
NaBH(OAc) =	Triacetoxiborohidruro sódico
NCS=	N-Cloro-succinimida
NMR=	Resonancia magnética nuclear
OM99-2 =	Ácido 4-amino-4-{1-[2-carbamoyl-1-(4-{1-[3-carboxy-1-(1-carboxy-2-fenil-etilcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-etilcarbamoyl}-2-hidroxi-1-isobutil-pentilcarbamoyl)-etilcarbamoyl]-2-metil-propylcarbamoyl}-butírico
Pd-C or Pd/C =	Catalizador de paladio sobre carbono
Pd ₂ (dba) ₃ =	Tris(dibenciliden acetona)dipaladio (O)
Pd(dppf)Cl ₂ =	Dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio
t-BOC or Boc or BOC =	Terc-Butoxicarbonilo
t-Bu =	terc-butilo (-C(CH ₃) ₃)

TEA=	Trietilamina
TFA=	Ácido trifluoroacético
THF=	Tetrahidrofurano
TLC=	Cromatografía en capa fina

El término “**sujeto**”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que es o ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

La expresión “**cantidad terapéuticamente eficaz**”, como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tejido, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como se usa en el presente documento, con el término “**composición**” se pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que es el resultado, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden, en consecuencia, existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, puede existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, cuando el compuesto está presente como enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 90%, todavía más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 95%, todavía más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 98%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 99%. De forma similar, cuando el compuesto está presente como diaestereómero, el diaestereómero está presente en un exceso diaestereomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente, en un exceso diaestereomérico superior o igual a aproximadamente 90%, todavía más preferentemente, en un exceso diaestereomérico superior o igual a aproximadamente 95%, todavía más preferentemente, en un exceso diaestereomérico superior o igual a aproximadamente 98%, más preferentemente, en un exceso diaestereomérico superior o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfos y, como tales, se pretende incluirlos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos habituales y también se pretende abarcar dichos solvatos dentro del alcance de la presente invención.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en diversos disolventes o sistemas de disolvente, dicha etapa de reacción puede también llevarse a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolvente.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa o recristalización. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica o enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse en, por ejemplo, sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tal como la formación de pares diaestereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido por cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa conveniente posterior usando procedimientos conocidos en la técnica.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. No obstante, otras sales pueden ser útiles en la preparación de

compuestos de acuerdo con la presente invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse mediante, por ejemplo, mezcla de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un restp ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. Por tanto, sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes:

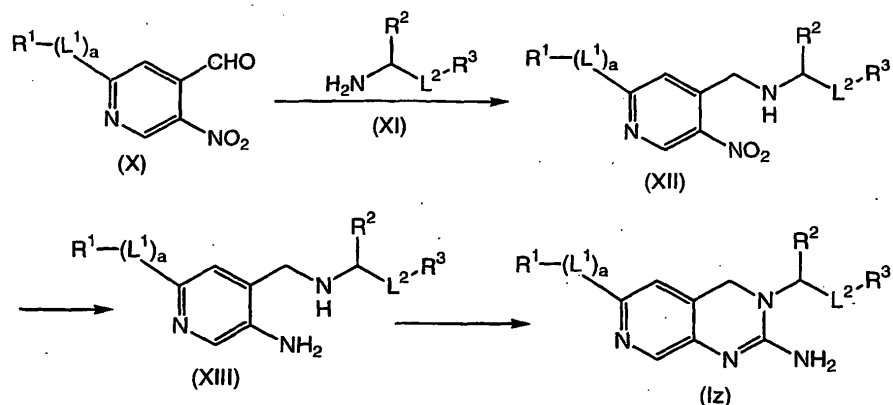
acetato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina sal de amonio, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato.

Ácidos y bases representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes:

ácidos incluidos ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcánfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido erótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases, incluidas amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido cálcico, colina, deanol, Dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, piperacina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietyl)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento general resumido en el Esquema 1.



Esquema 1

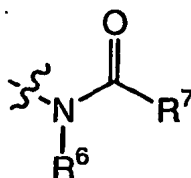
De acuerdo con esto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en

presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN , NaBH_4 , y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

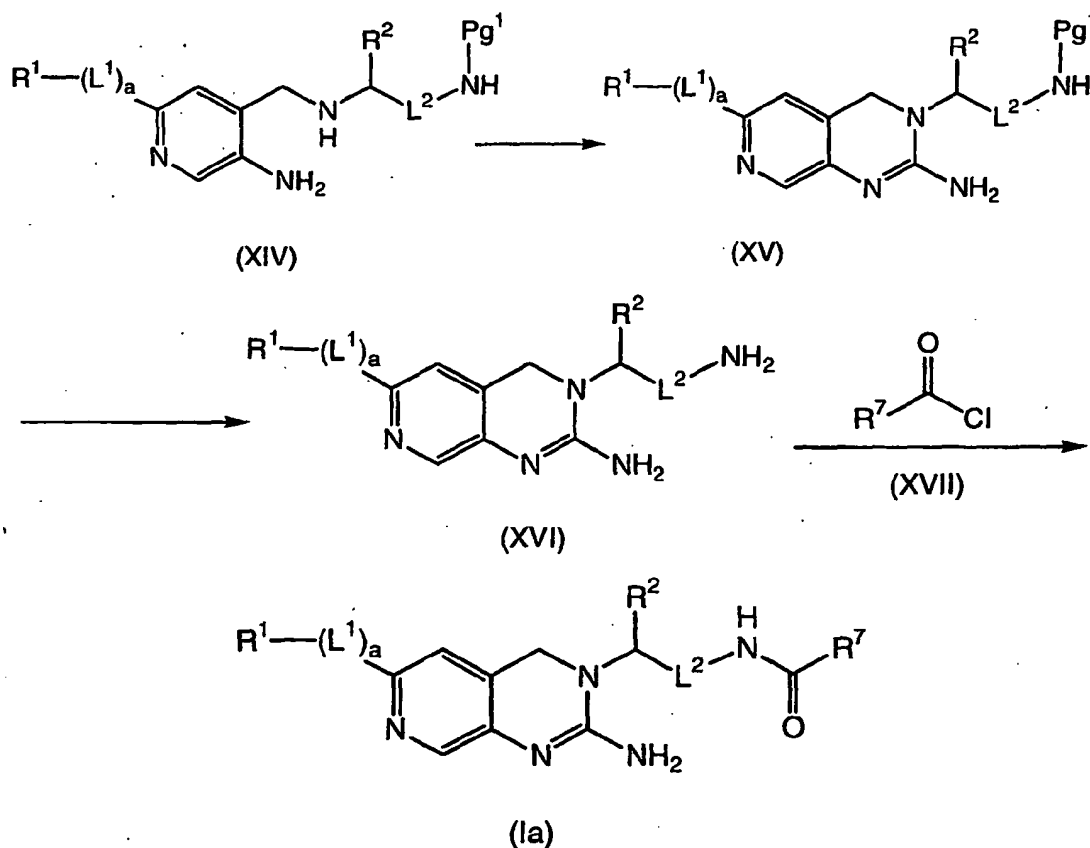
- 5 El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIII). Como alternativa, el compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estannoso y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

- 15 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia). Como alternativa, el compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con 2-metil-2-tiopseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Iz).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es



se pueden preparar de forma alternativa de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 2.



Esquema 2

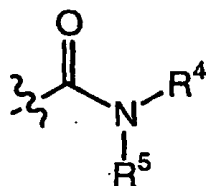
De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (XIV) sustituido de forma adecuada, en el que Pg^1 es un grupo protector de nitrógeno tal como Cbz, BOC y similares, preferentemente BOC, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (X), como se ha definido en el Esquema 1 anterior, con un compuesto de la fórmula $\text{NH}_2\text{-A}^1\text{-NBPg}^1$, y, después, reducir el grupo nitro en la correspondiente amina), se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (X).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con 2-metil-2-tioseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como etanol, butanol, xileno o dioxano, o en un disolvente acuoso tal como agua, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XV).

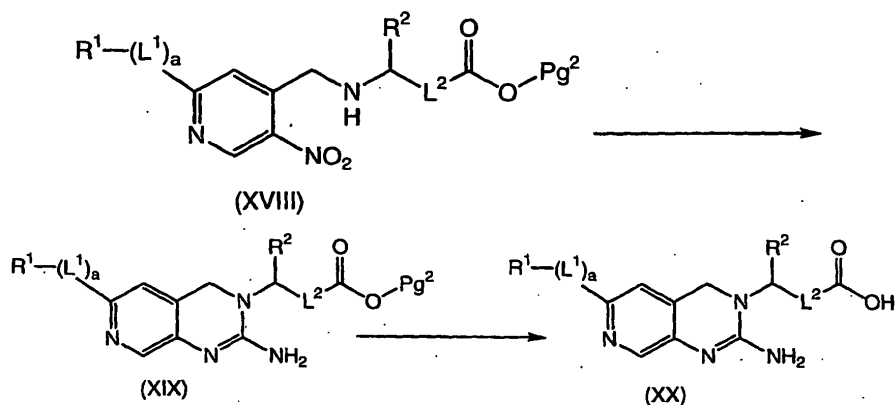
El compuesto de fórmula (XV) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XVI). Por ejemplo, cuando Pg^1 es BOC, el compuesto de fórmula (XV) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal TFA, HCl y similares; cuando Pg^1 es Cbz, el compuesto de fórmula (XV) se desprotege haciendo reaccionar con una fuente de hidrógeno tal como H_2 (g) en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o paladio negro. (Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J:FW. McOmie, Plenum Press, 1973; o T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999).

El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un cloruro ácido adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XVII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico tal como dioxano, DCM, cloroformo, y similares; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ia).

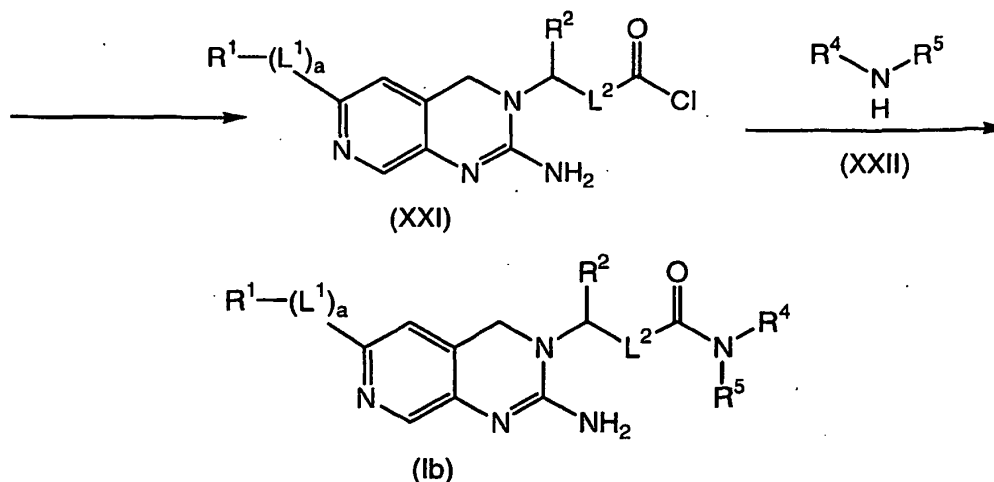
Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es



se pueden preparar de forma alternativa de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 3.



25



Esquema 3

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (XVIII), en el que Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado tal como t-butilo, metilo y similares, preferentemente t-butilo, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos (por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X), como se ha definido en el Esquema 1 anterior, con un compuesto de la fórmula $\text{NH}_2\text{-L}^2\text{-CO}_2\text{Pg}^2$, y, después, reducir el grupo nitro en la correspondiente amina), se hace reaccionar con bromuro de cianógeno en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIX).

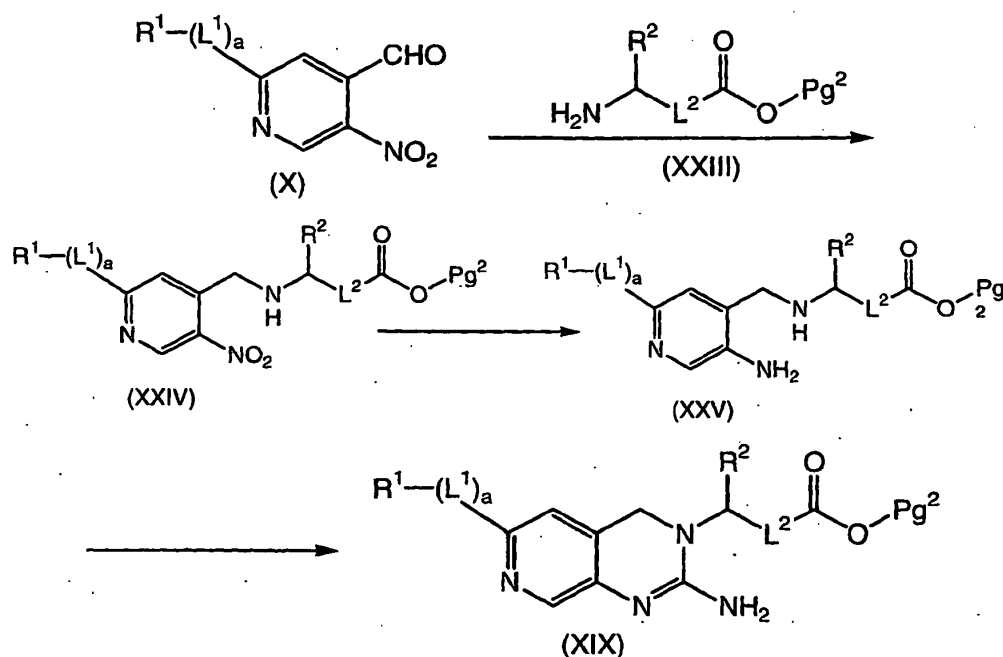
Como alternativa, el compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con 2-metil-2-tioseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como etanol, butanol, xileno, dioxano, y similares o en un disolvente acuoso tal como agua, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIX).

El compuesto de fórmula (XIX) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XX). Por ejemplo, cuando Pg^2 es t-butilo, el compuesto de fórmula (XIX) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal TFA, HCl y similares; cuando Pg^1 es metilo, el compuesto de fórmula (XIX) se desprotege haciendo reaccionar con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en un disolvente tal como agua o DMSO. (Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; or T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999).

El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un agente clorado, tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo o pentacloruro de fósforo netos en un disolvente tal como diclorometano, benceno, THF, DMF o tetracloruro de carbono, a una temperatura de 0°C hasta la temperatura ambiente hasta reflujo, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XXI).

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con una amina adecuadamente sustituida, un compuesto de fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, cloroformo, THF y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ib).

Los compuestos de Fórmula (XVIII) y (XIX) se pueden preparar, por ejemplo, como se indica en el Esquema 4.



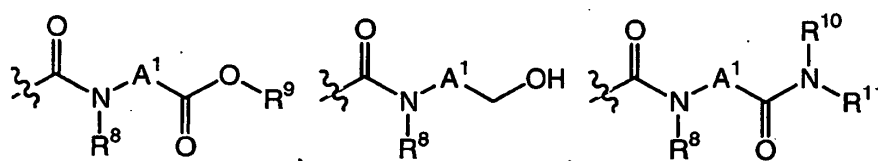
Esquema 4

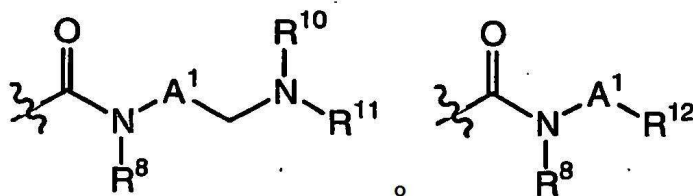
De acuerdo con esto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIII), en el que Pg^2 es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado tal como t-butilo, metilo y similares, preferentemente t-butilo, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XXIV).

El compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XXV). Como alternativa, el compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estannoso y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XXV).

El compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ic). Como alternativa, el compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con 2-metil-2-tiopseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XIX).

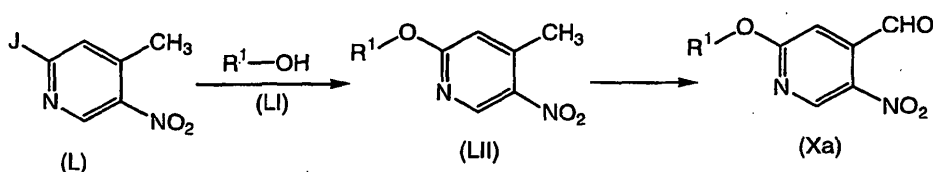
Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) en los que R^3 es





pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los procedimientos descritos con anterioridad y tal como se describen adicionalmente con detalle para ejemplos representativos en los Ejemplos 10, 20, 28, 29 y 27, que se exponen en el presente documento.

Los compuestos de la fórmula (X) en los que $(L^1)_a$ es -O- y R^1 es, por ejemplo, arilo o heteroarilo, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se expone en el Esquema 5.



Esquema 5

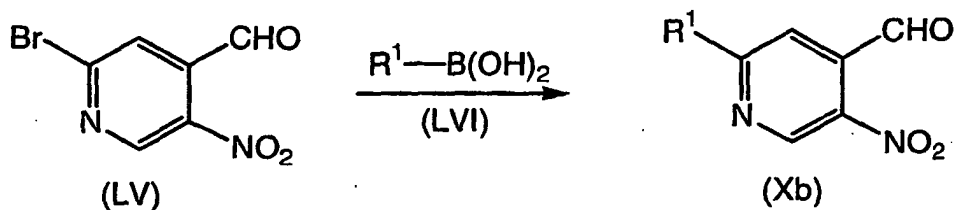
- De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (L) adecuadamente sustituido en el que J es cloro, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente de fórmula (LI) sustituido adecuadamente, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMA, y similares, preferentemente DMF, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LII).

El compuesto de fórmula (LII) se hace reaccionar con una fuente de formilo electrófila tal como DMF, dimetilacetel, DMF dietilacetel, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DMA, y similares, preferentemente DMF; o con tripiperidinometano neto, preferentemente al vacío; o con *tert*-butoxi-bis(dimetil)aminometano neto, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 130°C a aproximadamente 140°C, seguido por reacción con un agente oxidante tal como NaO_4 , $KMnO_4$, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DMF, y similares, en presencia de agua como co-disolvente, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Xa).

- Compuestos de fórmula (X) en la que $(L^1)_b$ es -S- pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito con anterioridad haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (L) en la que J es F o Cl, con sustitución de un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula R^1-SH (es decir, sustituyendo el compuesto de fórmula R^3-SH por el compuesto de fórmula (LI)). A continuación, el compuesto resultante puede opcionalmente oxidarse de forma selectiva para dar el correspondiente compuesto de fórmula (X) en la que -S- se oxida a -SO- y/o -SO₂-.

Los compuestos de fórmula (X) en la que $(L^1)_o$ es -NR^o-, pueden prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Esquema 5 anterior, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (L) en la que J es Br con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula R^1-NHR^o , en presencia de un catalizador o mezcla del mismo, tal como una mezcla 1:3 de $Pd_2(dba)_3$ y dppf, y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DME, tolueno, y similares; o un catalizador tal como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia de una base tal como Cs_2CO_3 , $NaOC(CH_3)_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (X) en la que $(L^1)_a$ es -NR^o-.

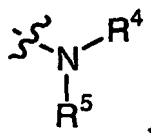
Los compuestos de la fórmula (X) en los que $(L^1)_a$ está ausente (es decir, a = 0) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se expone en el Esquema 6.



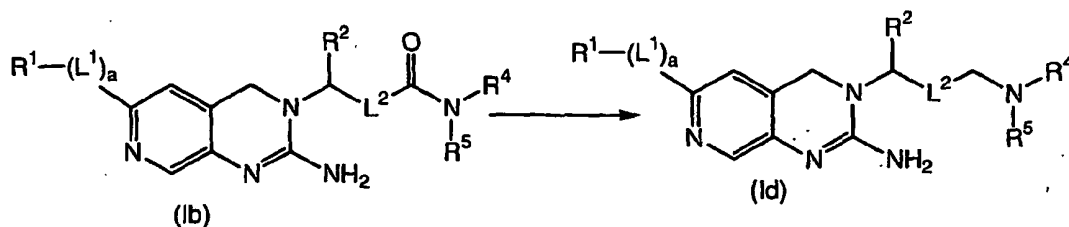
Esquema 6

De acuerdo con esto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LV, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (LVI, en la que R¹ es arilo o heteroarilo, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf) Cl₂ y similares, en presencia de una base tal como Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, y similares, en una mezcla de un disolvente orgánico tal como tolueno, DME, THF, MeOH y similares, y un disolvente prótico tal como agua y similares, a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C, preferentemente a una temperatura elevada en el intervalo de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, opcionalmente en presencia de irradiación de microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Xb).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es



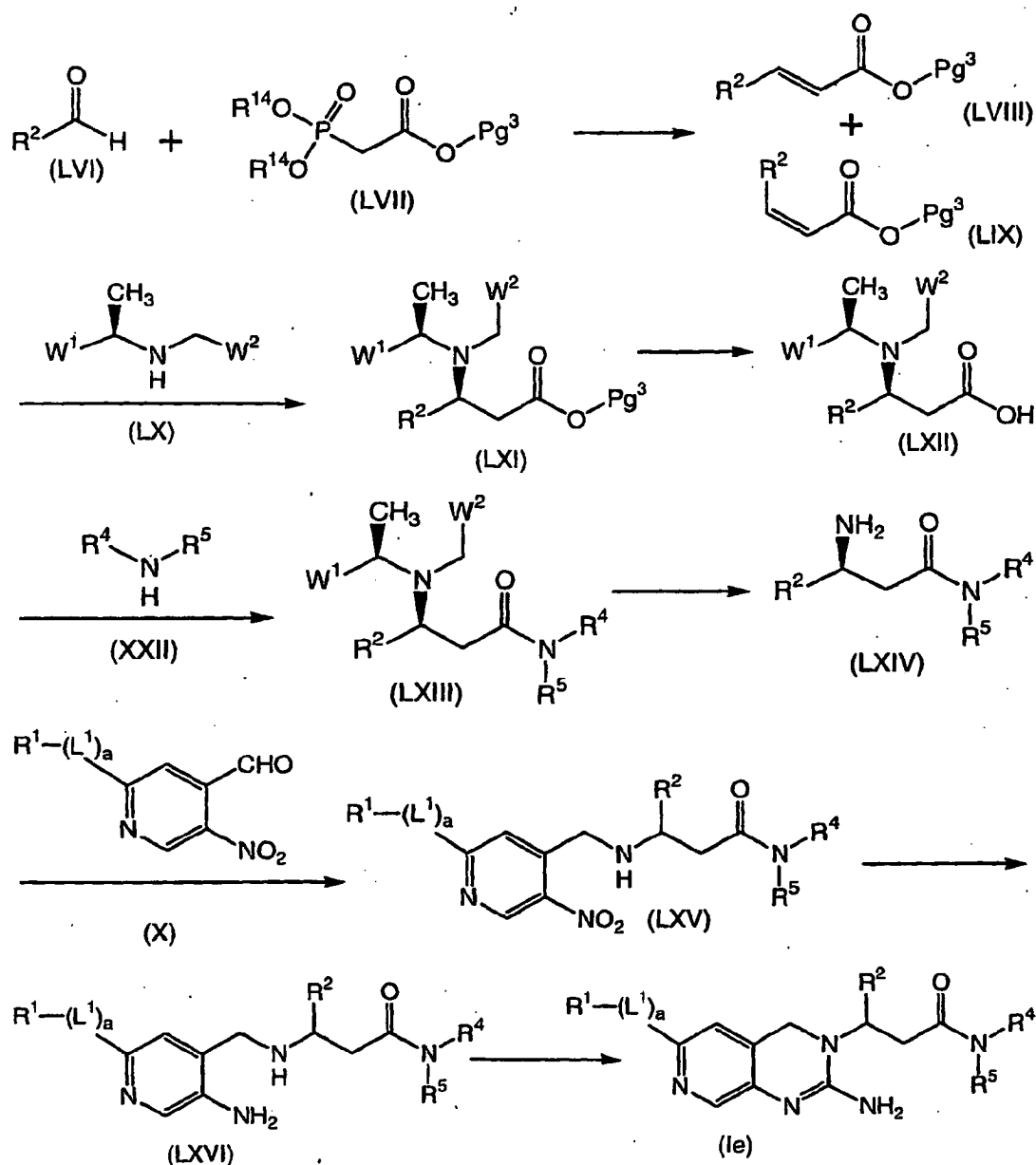
se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 7.



Esquema 7

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (Ib) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente tal como hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutilo aluminio, borano y similares: en un disolvente orgánico, tal como THF, éter dietílico, glime, diglime, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, opcionalmente en presencia de irradiación de microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Id)

Los compuestos de Fórmula (I) en la que L² es -(CH₂)- se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento general resumido en el Esquema 8.



Esquema 8

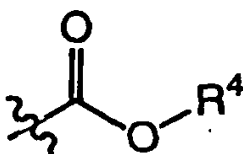
- De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (LVI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con un (dialquilfosfono)acetato de alquilo (LVII) adecuadamente sustituido, en el que cada R^{14} se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-4} , preferentemente ambos grupos R^{14} son iguales y se seleccionan de alquilo C_{1-4} , preferentemente metilo o etilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos en presencia de una base, tal como hidruro sódico, hexametildisilazida de litio, isopropilamida de litio, y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, éter dietílico, glime y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C , para dar una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (LVIII) y el correspondiente compuesto de fórmula (LIX).

Preferentemente, el compuesto de fórmula (LVIII) se aísla y separa de la mezcla de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo mediante cromatografía en columna.

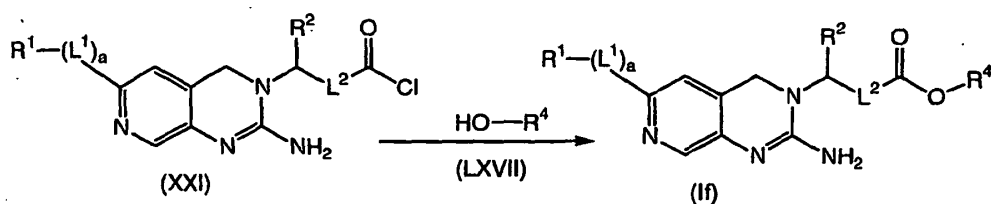
- Una amina quiral, un compuesto de fórmula (LX), se hace reaccionar con una base, tal como n-butilitio y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, éter dietílico y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -100°C a aproximadamente 25°C , preferentemente a una temperatura en el intervalo de

aproximadamente -100°C a aproximadamente -78°C y, después, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (LVIII), para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXI)

- 5 El compuesto de fórmula (LXI) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXII). Por ejemplo, cuando Pg^3 es t-butilo, el compuesto de fórmula (LXI) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal TFA, HCl y similares; cuando Pg^3 es metilo, el compuesto de fórmula (LXI) se desprotege haciendo reaccionar con una base tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en un disolvente tal como agua o DMSO. (Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; or T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999).
- 10 El compuesto de fórmula (LXII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento como HBTU, EDCI, HOBT, y similares, en presencia de una base tal como DIPEA, TEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DCM y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXIII).
- 15 El compuesto de fórmula (LXIII) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXIV). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (LXIII) se puede desproteger haciendo reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol y similares, opcionalmente en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido acético (véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; o T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999). Un experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes quirales sobre la porción amina sustituida del compuesto de fórmula (LXIII) controlan la estereoquímica del compuesto, cuya estereoquímica se conserva en la etapa de desprotección.
- 20 El compuesto de fórmula (LXIV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN , NaBH_4 , y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXV).
- 30 El compuesto de fórmula (LXV) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXVI). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXV) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estannoso y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXVI).
- 35 El compuesto de fórmula (LXVI) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Id). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXVI) se hace reaccionar con 2-metil-2-tiosudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ie).
- 40 Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es



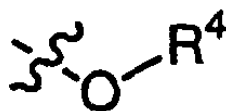
se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 9.



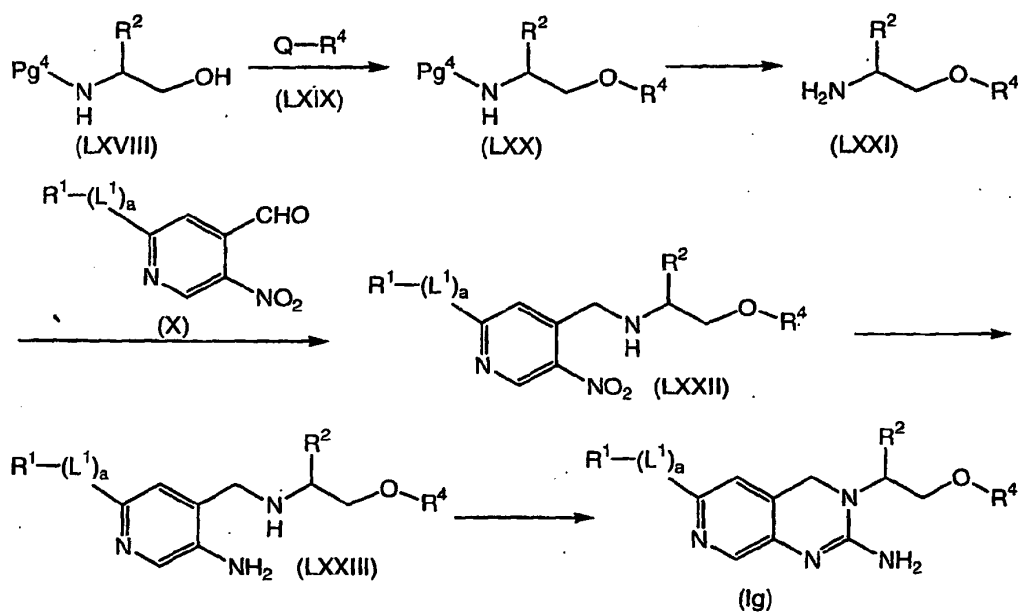
Esquema 9

- 5 De acuerdo con esto, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un alcohol adecuadamente sustituido (LXVII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico, tal como DCM, THF y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (If).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es



- 10 se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 10.



Esquema 10

- 15 De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (LXVIII) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con un haluro de alquilo, un compuesto de fórmula (LXIX), en la que Q es yodo, bromo o cloro, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos en presencia de una base, tal como hidróxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, terc-butoxido potásico y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, THF, éter dietílico, glime y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para dar una mezcla del correspondiente compuesto de fórmula (LXX).

- 20 El compuesto de fórmula (LXX) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXI). Por ejemplo, cuando Pg⁴ es BOC, el compuesto de fórmula (LXX) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal como TFA, HCl, y similares; en el que Pg⁴ es Cbz, el compuesto de fórmula (LXX) se desprotege haciendo reaccionar con una fuente de hidrógeno tal como H₂ (g) en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o paladio negro. (Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic

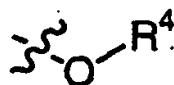
Chemistry, ed. L.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; o T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999).

El compuesto de fórmula (LXXI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN , NaBH_4 , y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXII).

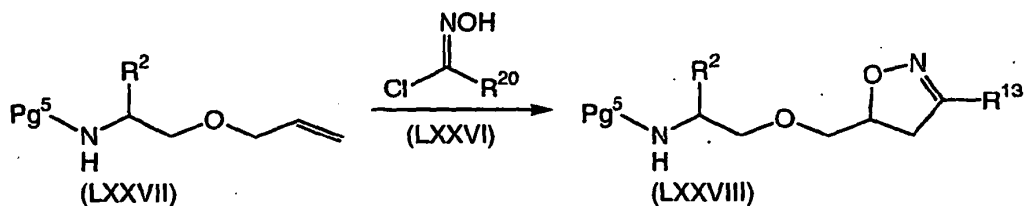
El compuesto de fórmula (LXXII) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXIII). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXII) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estañoso y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXIII).

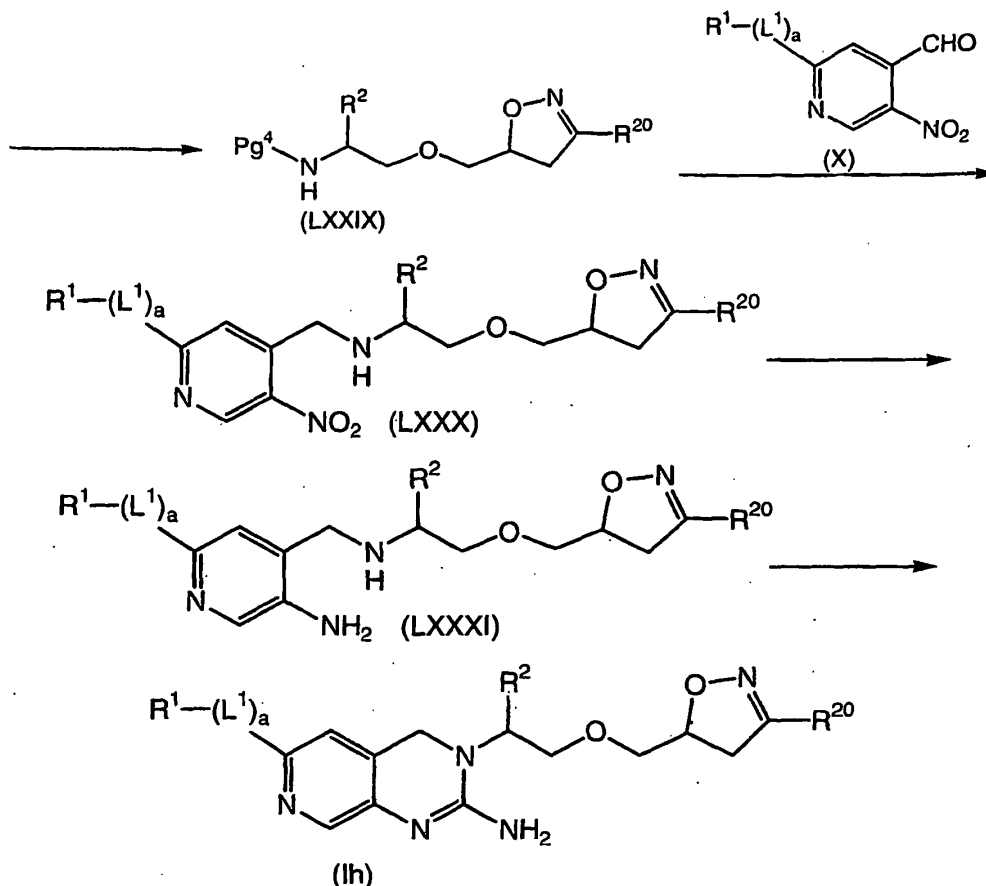
El compuesto de fórmula (LXXIII) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ig). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXIII) se hace reaccionar con 2-metil-2-tiopseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ig).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es



y en la que R^4 es $-\text{CH}_2-(5-(3\text{-substituido-4,5-dihidro-isoxazolilo}))$ se pueden preparar de forma alternativa de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 11.





Esquema 11

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (LXXVII) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con compuesto de fórmula (LXXVI) adecuadamente sustituido, en el que R^{20} es sustituyente como se ha definido en el presente documento, por ejemplo un cicloalquilo tal como ciclohexilo o un alquilo tal como t-butilo, 2,2-dimetil-n-propilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, por ejemplo como se indica en el Esquema 12 que se expone más adelante, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como tolueno, éter dietílico, cloroformo, benceno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXVIII).

El compuesto de fórmula (LXXVIII) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXIX). Por ejemplo, cuando Pg^5 es BOC, el compuesto de fórmula (LXXVIII) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal TFA, HCl y similares; cuando Pg^5 es Cbz, el compuesto de fórmula (LXXVIII) se desprotege haciendo reaccionar con una fuente de hidrógeno tal como H_2 (g) en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o paladio negro. (Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. L.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; o T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999).

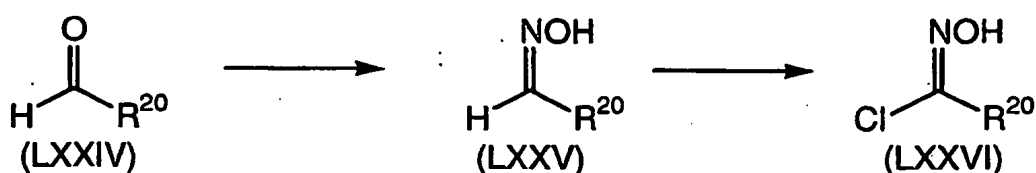
El compuesto de fórmula (LXXIX) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente reductor tal como $NaBH(OAc)_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXX).

El compuesto de fórmula (LXXX) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXI). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXX) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estannoso y similares, en un disolvente orgánico tal como

metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXI).

El compuesto de fórmula (LXXXI) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ih). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXXI) se hace reaccionar con 2-metil-2-tiopseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ih).

El compuesto de Fórmula (LXXVI) se puede preparar de acuerdo con el procedimiento resumido en el Esquema 12.



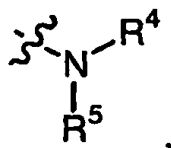
Esquema 12

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (LXXIV) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con clorhidrato de N-hidroxilamina, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y similares, en un disolvente prótico, tal como metanol, etanol y agua y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXV).

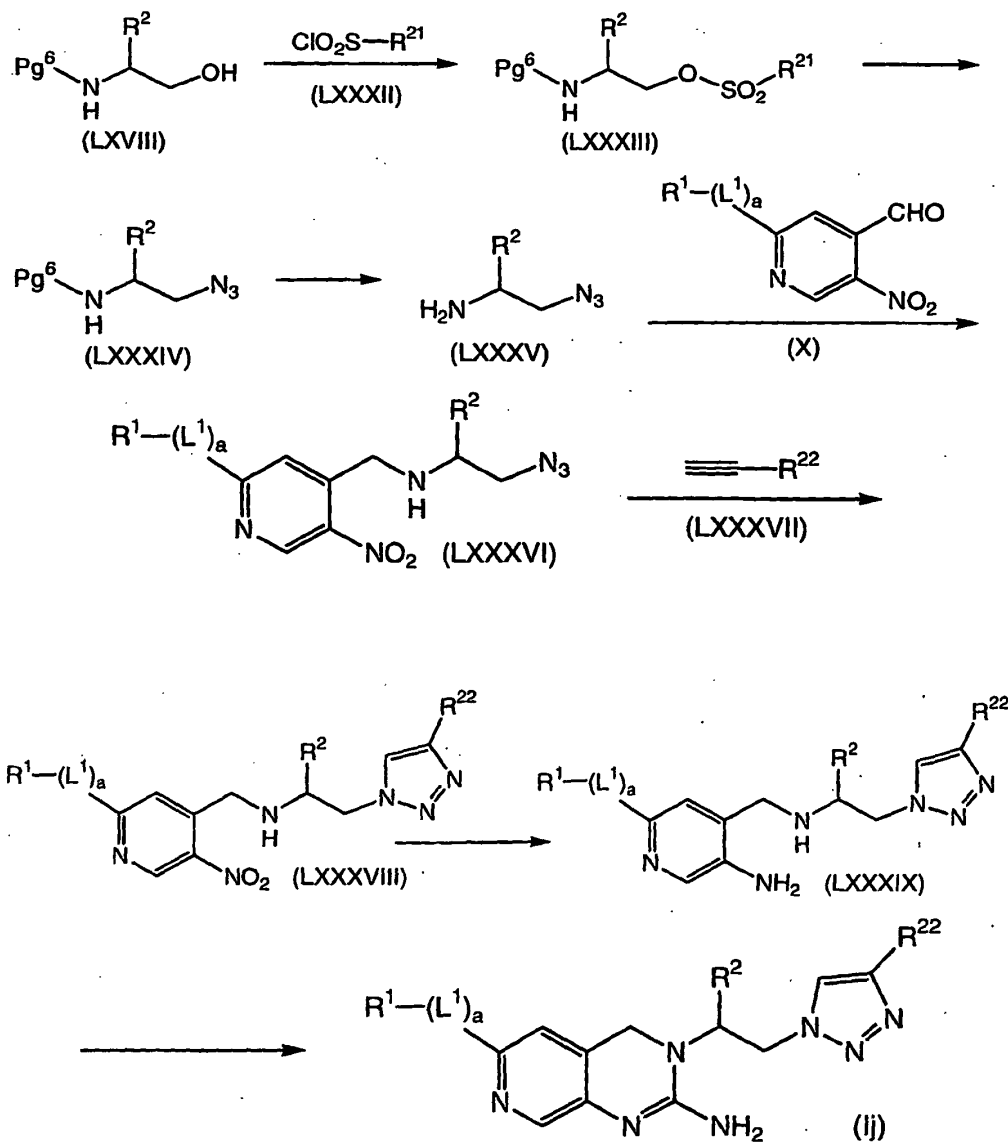
El compuesto de fórmula (LXXV) se hace reaccionar con un agente de cloración, tal como N-clorosuccinimida y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMF, N-metilpirrolidona, cloroformo y similares, opcionalmente en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXVI).

Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXV) se hace reaccionar con un agente de cloración, tal como terc-butilhiporclorito, en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, tolueno y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78°C a aproximadamente 25°C; o con gas cloro en un disolvente orgánico, tal como éter dietílico, cloroformo y similares; o en un disolvente acuoso opcionalmente en presencia de un ácido, tal como HCl, y similares; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXVI).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es



y en la que R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-(4-sustituido-1,2,3-triazolilo) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 13.



Esquema 13

- De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (LXVI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo sustituido, compuesto de fórmula (LXXXII) en el que R^{21} es metilo, 4-metil-fenilo u otro grupo adecuado (de modo que la porción $\text{-SO}_2\text{-R}^{21}$ es un grupo saliente adecuado), un compuesto conocido o compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como DCM, cloroformo, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXIII).
- 5 El compuesto de fórmula (LXXXIII) se hace reaccionar con azida sódica, en un disolvente aprótico, tal como DMF, N-metilpirrolidona y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C , preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C , para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXIV).
- 10 El compuesto de fórmula (LXXXIV) se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXV). Por ejemplo, cuando Pg^6 es BOC, el compuesto de fórmula (LXXXIV) se desprotege haciendo reaccionar con un ácido tal TFA, HCl y similares; cuando Pg^6 es Cbz, el compuesto de fórmula (LXXXIV) se desprotege haciendo reaccionar con una fuente de hidrógeno tal como H_2 (g) en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono o paladio negro. (Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; o T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective

Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999).

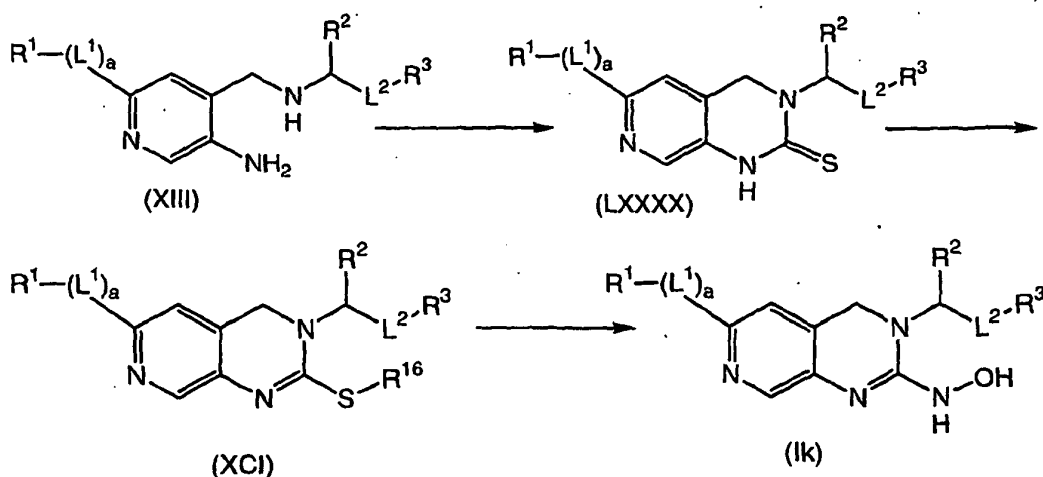
El compuesto de fórmula (LXXXV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y similares, en un disolvente orgánico tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo y similares, o en presencia de un agente reductor tal como NaBH_3CN , NaBH_4 , y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXVI).

El compuesto de fórmula (LXXXVI) se hace reaccionar con un acetileno adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (LXXXVII), en la que R^{22} es un sustituyente como se ha definido en el presente documento, por ejemplo R^{22} es cicloalquil-alkilo, tal como ciclohexil-metilo-, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un catalizador de cobre tal como cobre, yoduro de cobre, sulfato de cobre y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, CH_3CN y tolueno, y similares, o en un disolvente prótico tal como agua, etanol, t-butanol y similares; opcionalmente en presencia de agua; opcionalmente en presencia de una base tal como ascorbato sódico, diisopropiltilamina y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C , preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXVIII).

El compuesto de fórmula (LXXXVIII) se hace reaccionar con gas hidrógeno en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol, y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXIX). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXXVIII) se hace reaccionar con un agente reductor tal como cloruro estannoso y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares, o en ácido tal como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor tal como cinc en presencia de una fuente de ácido tal como cloruro amónico, cloruro cálcico, HBr y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, acetato de etilo y similares, o en una mezcla de un disolvente orgánico y agua como co-disolvente, o en ácido acuoso tal como ácido acético y similares, opcionalmente en presencia de irradiación con microondas, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXIX).

El compuesto de fórmula (LXXXIX) se hace reaccionar con bromuro de cianógeno y similares, en un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, tolueno y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (li). Como alternativa, el compuesto de fórmula (LXXXIX) se hace reaccionar con 2-metil-2-tioseudourea, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un disolvente orgánico tal como butanol y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (lj).

Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{15} es hidroxilo se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento general resumido en el Esquema 14.



Esquema 14

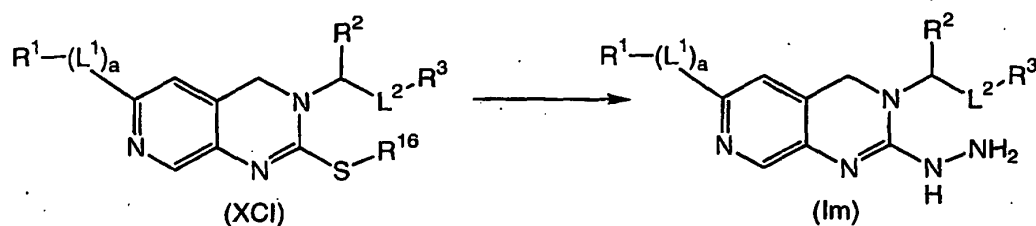
De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (XIII) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con un agente de tiocarbonilación tal como tiocarbonilimidazol, en un disolvente orgánico tal como cloroformo, DCM o acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXX). Como alternativa, el compuesto de fórmula

(XIII) se hace reaccionar con disulfuro de carbono en presencia de una base, tal como hidróxido potásico, hidróxido amónico y similares, en un disolvente prótico tal como etanol, metanol y similares, opcionalmente con calentamiento, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXX). Como alternativa, el compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con tiofosgeno en presencia de una base, tal como DIPEA, trietilamina y similares, en un disolvente orgánico tal como éter, acetonitrilo y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (LXXXX).

El compuesto de fórmula (LXXXX) se hace reaccionar con un agente alquilante seleccionado adecuadamente, tal como yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y similares, en presencia de una base, tal como hidróxido potásico, hidróxido sódico y similares, en un disolvente prótico tal como metanol, agua y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XCI).

El compuesto de fórmula (XCI) se hace reaccionar con un agente oxidante, tal como mCPBA, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, cloroformo y similares; o con un agente oxidante, tal como oxona, en un disolvente prótico tal como metanol, etanol y similares, opcionalmente en presencia de agua, seguido por la adición de clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente prótico tal como isopropanol, etanol y similares, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, DIPEA y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25°C a aproximadamente 100°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Ik).

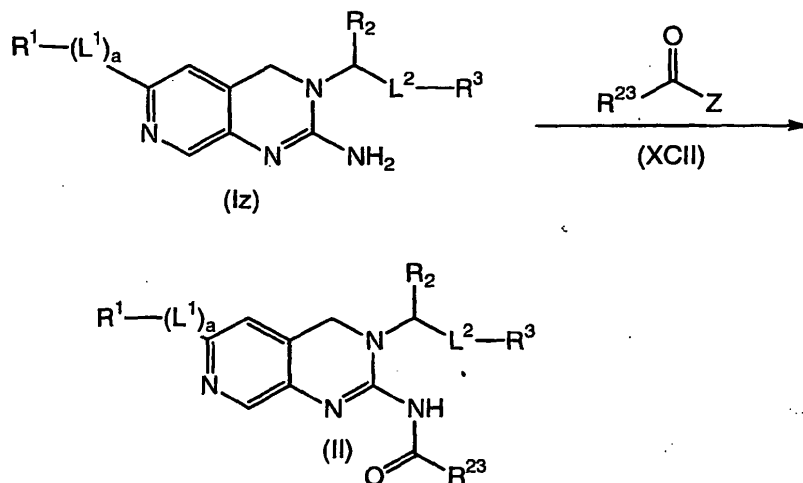
Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{15} es amino se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 15.



Esquema 15

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (XCI) se hace reaccionar con hidrazina hidrato en un disolvente prótico, tal como isopropanol, etanol y similares, opcionalmente en presencia de un ácido de Lewis, tal como perclorato de plata, perclorato mercurico, cloruro mercurico y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (Im).

Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{15} -C(O)- R^{23} , en el que R^{23} se selecciona -alquilo C_{1-6} y -alquilo $C_{1-4}O$ -alquilo C_{1-4} , se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 16.



Esquema 16

De acuerdo con esto, un compuesto de fórmula (Iz) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con un cloruro ácido, un compuesto de fórmula (XCI), en el que Z es cloro o bromo, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como trietilamina, DIPEA, piridina, DMAP y similares, en un disolvente orgánico tal como DCM, cloroformo y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 25°C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (In).

Como alternativa, un compuesto de fórmula (Iz) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con ácido carboxílico, un compuesto de fórmula (XCII) en el que Z es hidroxilo, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento tal como HBTU, EDCI, HOBT, y similares, en presencia de una base tal como DIPEA, trietilamina, piridina y similares, en un disolvente orgánico tal como DMF, DCM y similares, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (In).

La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como ingrediente activo se pueden preparar mediante mezcla íntima del compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas según la vía de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Por tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares o con recubrimientos entéricos con el fin de modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para incrementar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos adecuados.

Para preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan exhaustivamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos, en el que el vehículo puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral, tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, pastillas y cápsulas de gelatina, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Por su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de monodosis oral más ventajosa en cuyo caso, obviamente se emplean transportadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para administración parenteral, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden añadir otros ingredientes para, por ejemplo, fines como incrementar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada, cucharada pequeña y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz tal como se ha descrito con anterioridad. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, o de aproximadamente 0,1-1000 mg y puede administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,1-1000 mg/kg/día, preferentemente a una dosis de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg/kg/día, más preferentemente a una dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 250 mg/kg/día. No obstante, las dosis pueden variarse en función de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se esté empleado. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación posperiódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, nebulizadores medidos líquidos o en aerosol, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración mediante inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación depot para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como

comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa de forma uniforme a lo largo de la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición pre-formulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitaria del tipo descrito con anterioridad que contiene de 0,1 a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se puede recubrir o, de otro modo, formar en compuesto para proporcionar una forma de dosificación, dando la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora puede comprender un componente de dosificación interna y una dosificación externa, estando el último en forma de un sobre encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para aguantar la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o retrasar la liberación. Se pueden usar varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, de modo que dichos materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como goma de tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El procedimiento de tratar trastornos mediados por BACE descritos en la presente invención también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos tal como se ha definido en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 50 a 500 mg del compuesto y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluidos, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, pigmentos y recubrimientos. Composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, pastillas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, de liberación programada y de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

De forma ventajosa, uno o más de los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continuo y no intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitaciones, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma de tragacanto o oleato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o de dispersión adecuadamente aromatizadas tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo goma de tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea una administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que en general contienen conservantes adecuados.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos mediados por BACE.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio abanico de 0,01 a 1.000 mg por adulto humano al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan, preferentemente, en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco normalmente se suministra a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal al día, más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Los expertos en la técnica pueden determinar con facilidad las dosis óptimas para administrar y variarán con el compuesto usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la afección patológica. Además, factores asociados con el paciente concreto que se esté tratando, incluidos la edad del paciente, el peso, la dieta y la hora de administración, tendrán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

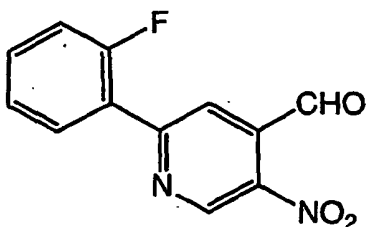
Un experto en la técnica reconocerá que los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales adecuados conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá además que ensayos clínicos con humanos, incluidos los ensayos de primera administración en humanos, de variación de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o que sufren un trastorno dado pueden realizarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las materias clínica y médica.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a conocer la invención y no se pretende que limiten de ningún modo la invención expuesta en las reivindicaciones que figuran más adelante ni debe interpretarse que lo hacen.

En los ejemplos siguientes se cita que algunos productos de síntesis se han aislado en forma de residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

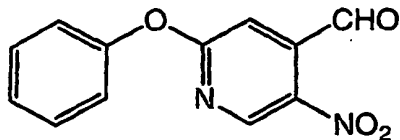
Ejemplo 1

2-(2-fluoro-fenil)-5-nitro-piridin-4-carbaldehído



Una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (5 g, 28 mmol) en dimetoxietano (40 ml) se trató con ácido 2-fluorofenilborónico (5,3 g, 35 mmol) y K_2CO_3 2M (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se desgasificó (argón), se trató con tetrakis(trifenilfosfona)paladio (1,7 g, 1,4 mmol) y se agitó a 110°C en argón durante 2,4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar 2-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5-nitro-piridina en bruto en forma de un sólido higroscópico. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (4:2:0,5 $CHCl_3$: hexanos: EtOAc) para dar 2-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5-nitro-piridina en forma de un sólido amarillo.

Una mezcla de 2-(2-fluoro-fenil)-4-metil-5-nitro-piridina (5,4 g, 23 mmol) en DMF (30 ml) se trató con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil (3,6 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a 115°C durante 1 hora, se enfrió y se concentró al vacío, para dar {2-[2-(2-fluoro-fenil)-5-nitro-piridin-4-il]-vinil}-dimetil-amina en forma de un sólido marrón. El sólido se disolvió en THF (100 ml) y agua (100 ml) y después se añadió peryodato sódico (14,06 g, 66 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y después se diluyó con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna (4:2:0,5 $CHCl_3$:hexanos: EtOAc) para dar 2-(2-fluoro-fenil)-5-nitro-4-carbaldehído, el compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 2**5-Nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído**

- 5 Una solución de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (10 g, 0,058 mol) en DMF (100 ml) se trató con fenol (6,6 g, 0,07 mol) y carbonato potásico (9.6 g, 0.07 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 horas y después se enfrió. A la mezcla de reacción se añadió después agua. La mezcla de reacción se extrajo en EtOAc, se secó y se concentró hasta un jarabe, que se purificó mediante cromatografía de columna (4:2:0.5; CHCl₃:hexanos:EtOAc, v/v) para dar 4-metil-5-nitro-2-fenoxi-piridina en forma de sólido amarillo claro.

EM, m/z 231 (M+H).

- 10 Una mezcla de 4-metil-5-nitro-2-fenoxi-piridina (0,2 g, 0,86 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (0,13 g, 1,1 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a 130 °C durante 1 hora, después se enfrió y se concentró para dar dimetil-[2-(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-il)-vinil]-amina como jarabe.

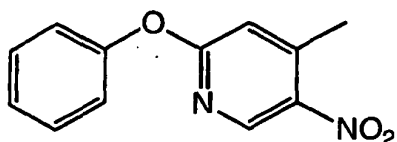
EM m/z 286 (M+H).

- 15 A una solución de 2dimetil-[2-(4-nitro-2-fenoxi-piridin-4-il)-vinil]-amina (0,2 g, 0,7 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se añadió peryodato sódico (0,46 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se trató con EtOAc y se filtraron los sólidos. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído, el compuesto del título en forma de un sólido amarillo brillante.

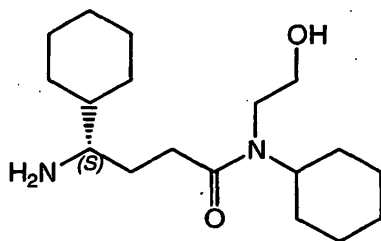
EM m/z 245 (M+H).

Ejemplo 3

- 20 **4-metil-5-nitro-2-fenoxi-piridina**



- 25 Una solución de fenol (0,30 g, 3,1 mmol) en DMF (10 ml) se trató con carbonato de cesio (1,41 g, 4,3 mmol) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2-cloro-5-nitro-piridina (0,5 g, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó y monitorizó mediante TLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo en EtOAc y el extracto orgánico se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 4-metil-5-nitro-2-fenoxipiridina en forma de sólido.

Ejemplo 4**4-Amino-4S,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida**

- 30 A una solución enfriada con hielo de Boc-D-ciclohexilglicina (10 g, 39 mmol) en DCM (200 ml), se añadieron sal HCl

de *N,O*-dimetilhidroxiamina (4,6 g, 46 mmol), HOBt (7 g, 51 mmol) y TEA (11 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 10 g, 51 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (300 ml). La solución resultante se lavó con solución de ácido cítrico acuoso, solución de NaHCO₃ acuoso y solución de NaCl acuoso. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y después se evaporó para dar éster *terc*-butilico de ácido ciclohexil-(metoxi-metil-carbamoyl)-metil] carbámico en forma de un aceite incoloro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MH⁺ 301,2

A una solución enfriada de éster *terc*-butilico de ácido [ciclohexil-(metoxi-metil-carbamoyl)-metil] carbámico (12,3 g, 40 mmol) en THF (100 ml) se añadió lentamente LAH (1 M en THF; 45 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5° C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, lentamente se añadió una solución de NaHSO₄ (7,3 g) en agua (10 ml) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se añadió al filtrado EtOAc (300 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl acuoso, se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar éster *terc*-butilico de ácido (1-ciclohexil-1-oxo-etil)-carbámico en forma de un aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MH⁺ 242,2

A una solución enfriada con hielo de fosfonoacetato de trimetilo (19 ml, 0,11 mol) en THF (200 ml) se añadió NaH al 60% (3,1 g, 0,08 mol) en porciones. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C antes de añadir una solución de éster *terc*-butilico de ácido (1-ciclohexil-2-oxo-etil)-carbámico (9 g, 37 mmol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente durante otros 20 minutos. Se añadió agua (100 ml) y después se evaporó la mayoría del THF. El producto se extrajo con EtOAc (400 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de NaCl acuoso y después se secó con MgSO₄. La evaporación de un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (1: 1 heptano: EtOAc) para dar éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-but-2-enoico en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,1-1,3 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 5H), 3,73 (s, 3H), δ 4,17 (m, 0,6X1H), 4,58 (m, 0,4X H), 5,9 (dd, J= 1,4 Hz, J= 15,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J= 5,6 Hz, J= 15,6Hz, 1H).

A una solución de éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-but-2-enoico (9 g, 30 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió Pd-C (10% sobre carbono activado) (1 g) en N₂ y la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,14 MPa durante 4 horas. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó para dar éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,9-1,3 (m, 7H), 1,43 (s, 9H), 1,5-1,8 (m, 6H), 2,37 (t, J= 7,52 Hz, 2H), 3,4 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,29 (m, 1H).

A una solución del éster metílico de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (9 g) en MeOH (100 ml) se añadió solución de NaOH 1N (31 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió ácido cítrico (7 g) y el MeOH se eliminó al vacío. El producto se extrajo con EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con solución de NaCl acuoso, se secó con MgSO₄ y se evaporó, para dar ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico en forma de un sólido blancuzco.

MH⁺ 284,1

A una solución enfriada con hielo de *N*-ciclohexiletanolamina (0,55 g, 3,9 mmol) y ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (1,0 g, 3,5 mol) en DCM (200 ml) se añadieron HOBt (0,62 g, 4,5 mmol) y TEA (1,0 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,87 g, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (300 ml). La mezcla de reacción se lavó después con solución de ácido cítrico acuoso, solución de NaHCO₃ saturada y solución de NaCl. La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y después se evaporó para dar éster *terc*-butilico de ácido {1-ciclohexil-3-[ciclohexil-(2-hidroxietil)-carbamoil]-propil}-carbámico en forma de un aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MH⁺ 411,4

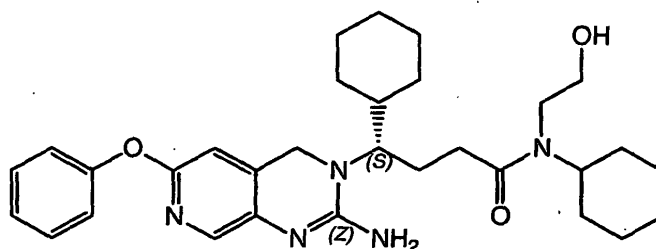
Una solución de éster *l*-butilico de ácido {1-ciclohexil-3-[ciclohexil-(2-hidroxietil)-carbamoil]-propil}-carbámico (1,5 g, 3,6 mmol) en 20 % de TFA:CH₂Cl₂ (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, incluido la mayoría del TFA. Se añadió EtOAc (200 ml) al residuo y la solución resultante se lavó después con NaHCO₃ acuoso y solución de NaCl acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y después se evaporó para

dar 4-amino-4-(S)-N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida, el compuesto del título en forma de un aceite marrón claro.

MH⁺ 311,0

Ejemplo 5

5 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4S,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida (Compuesto nº 7)



10 A una solución de 4-amino-4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida (2,0 g, 6,5 mmol) y 5-nitro-2 fenoxipiridin-4-carbaldehído (1,6 g, 6,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se añadió NaBH(OAc)₃ (2,0 g, 9,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la adición de una solución de NaOH 1N, la mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se secó con Mg₂SO₄ y después se evaporó hasta un residuo para que se purificó mediante cromatografía de columna para 4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida en forma de un aceite.

15 A una solución de 4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida (0,1 g, 0,18 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una cantidad catalítica de Pd-C (10% sobre carbono activado) en N₂ y la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante una hora. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante TLC preparativa (100%, EtOAc) para dar 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 509,1

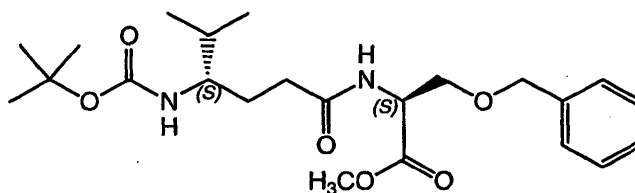
20 Una solución de 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida (0,06 g, 0,11 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,04 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, el EtOH se evaporó para dar un aceite. El aceite se agitó en éter dietílico (50 ml) durante 30 minutos, dando lugar a la formación de un sólido, 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4S,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida como su sal HBr correspondiente, que se recogió mediante filtración.

25 MH⁺ 534,2

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,9-2,1 (m, 24H), 2,4-2,6 (m, 2H), 3,3-3,7 (m, 4H), 4,0-4,3 (m, 2H), 4,45 (dd, J= 5,5 Hz, J= 11 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,1 (d, J= 7,92 Hz, 2H), 7,20 (t, J= 7,36 Hz, 1H), 7,36 (t, J= 7,64 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H).

Ejemplo 6

30 Éster metílico de ácido (S)-benciloxi-2-(4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-(S)-hexanoilamino)-propiónico

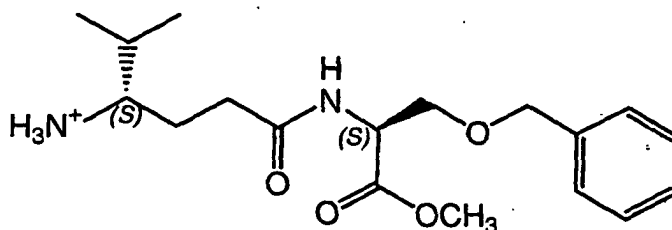


35 Una mezcla de éster metílico de ácido 2-amino-3-benciloxi-propiónico (0,48 g, 1,9 mmol), ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico (0,48 g, 1,9 mmol), HBTU (1,1 g, 2,9 mmol), DIPEA (0,7 ml, 4,18 mmol) y DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico (200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante

cromatografía en columna (50% de EtOAc/Heptano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 7

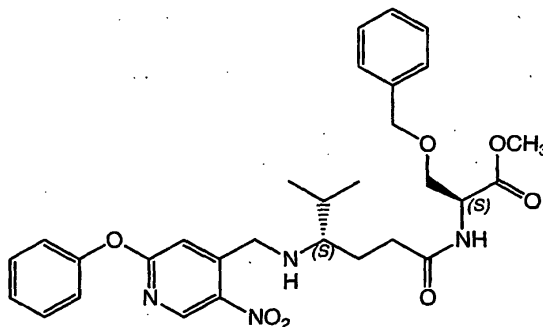
Sal clorhidrato de 1-[2-(2-(S)-benciloxi-1-metoxycarbonil-etilcarbamoyl)-etil]-2-metil-propil-amina



- 5 Lentamente, se añadió éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-(4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoilamino)-propiónico (0,98 g, 1,9 mmol) en ácido clorhídrico en alcohol isopropílico ([5M], 10 ml) y tolueno (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó después durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó y el residuo se secó en alto vacío durante la noche, para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 8

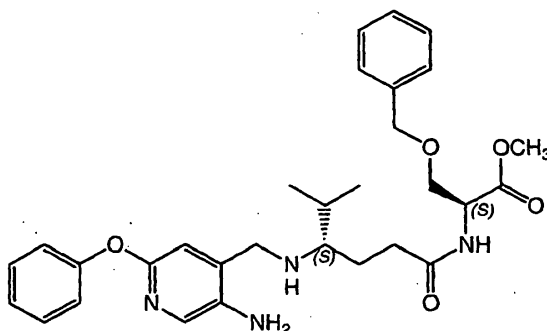
- 10 **Éster metílico de ácido 3-(S)-benciloxi-2-[5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(S)-hexanoilamino]-propiónico**



- 15 Una mezcla de sal clorhidrato de 1-[2-(2-benciloxi-1-metoxycarbonil-etilcarbamoyl)-etil]-2-metilpropil-amina (0,74 g, 2,2 mmol), 5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (0,73, 3 mmol), dicloroetano (100 ml), trietilamina (0,6 ml, 4,4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico se agitó durante la noche durante 16 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió hidróxido sódico ([0,1 N], 100 ml). La capa orgánica se separó, se trató con MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar un aceite bruto. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía en columna (40% de acetato de etilo:heptano) para dar el compuesto de título como un residuo.

Ejemplo 9

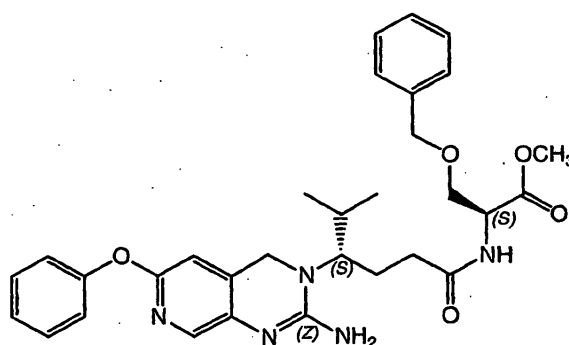
- 20 **Éster metílico de ácido 2-[4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(S)-hexanoilamino]-3-(S)-benciloxi-propiónico**



Una solución de éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-{5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-hexanoilamino}-propiónico (0,8 g, 1,38 mmol), 10% de Pd sobre carbono (0,8 g) y metanol (25 ml) se agitaron en atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa). Tras 3,5 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el celite se lavó después con MeOH (200 ml). Los materiales de ebullición baja se eliminaron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml) y después se extrajo con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar el compuesto del título en forma de un residuo.

Ejemplo 10

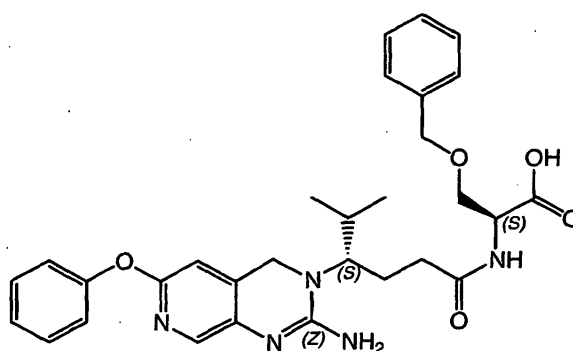
Sal bromhidrato del éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoilamino]-3-(S)-benciloxi-propiónico (Compuesto nº 45)



A una solución de éster metílico de ácido 2-{4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-hexanoilamino}-3-benciloxipropionico (0,35 mg, 0,648 mmol) en etanol se añadió bromuro de cianógeno en diclorometano (0,22 ml, 3M) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, que se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 11

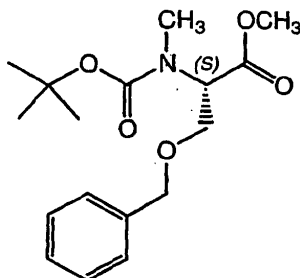
Ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoilamino]-3-(S)-benciloxi-propiónico (Compuesto nº 47)



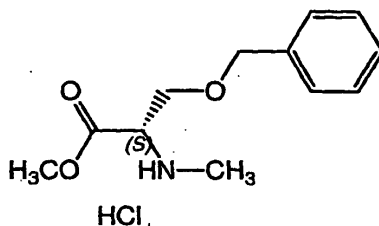
La sal bromhidrato del éster metílico del ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoilamino]-3-benciloxi-propiónico (0,13 g, 0,23 mmol) se disolvió en THF. Después se añadió una solución de LiOH ([2,5 N] 0,5 ml) acuoso y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó con alto vacío y después se añadió HCl 1N (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. El disolvente se evaporó en alto vacío durante la noche, para dar el producto bruto que se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título, ácido benzoico sal de éster 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoilamino]-2-carboxietilo de ácido trifluoroacético en forma de un sólido.

RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 0,8 (d, 3H), 1,0 (d, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,65-3,85 (m, 3H), 4,5 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 7:1 (d, 2H), 7,15-7,4 (m, 9H), 7,8 (s, 1H)

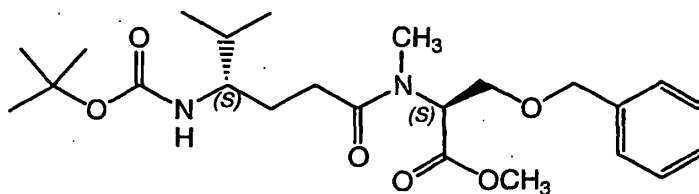
CL-EM (ES) MH⁺ = 546,9, 545,8, 455,9.

Ejemplo 12**Éster metílico de ácido 3-(S)-benciloxi-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico**

- 5 Una mezcla de ácido 3-benciloxi-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico (0,67 g, 2,17 mmol), trimetilsilildiazometano ([2M], 4,3 mL, 6,3 mmol) en éter dietílico, metanol (20 ml y éter dietílico (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A esta mezcla de reacción se añadió ácido acético (2 ml) para inactivar el exceso de trimetilsilildiazometano. El disolvente se evaporó después. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de cloruro amónico saturado y después con solución de bicarbonato sódico saturado. La
- 10 capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 13**Sal clorhidrato del éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-metilamino-propiónico**

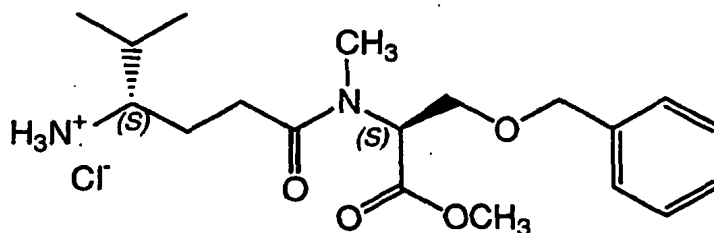
- 15 El éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-(*tert*-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico (0,6 g, 1,86 mmol) se disolvió en diclorometano y después se añadió lentamente en una mezcla de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico ([5M], 3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó después y el residuo se mantuvo en atmósfera de alto vacío durante la noche, para dar un producto bruto en forma de un aceite.
- 20 El producto bruto se almacenó en el congelador en forma de un aceite.

Ejemplo 14**Éster metílico de ácido 3-(S)-benciloxi-2-[(4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-(S)-hexanoil)-metil-amino]-propiónico**

Una mezcla de la sal clorhidrato del éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-metilamino-propiónico (0,6 g, 2,3 mmol), ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico (0,6 g, 2,35 mmol), HBTU (1,31 g, 3,5 mmol), DIPEA (0,9 ml, 5,17 mmol) y DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución de bicarbonato sódico acuoso (200 ml) y el producto bruto se extrajo en acetato de etilo (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un aceite. El aceite (producto bruto) se purificó mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc/heptano) para dar el compuesto de título en forma de un aceite.

Ejemplo 15

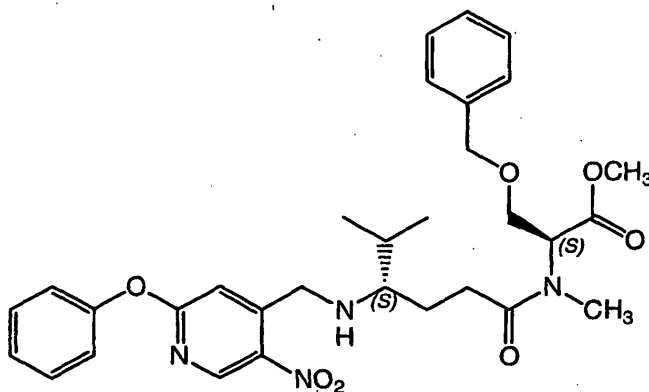
Sal clorhidrato de 1-{2-(2-(*S*)-benciloxi-1-metoxycarbonil-etil)-metil-carbamoyl-etil}-2-metil-propil-amina



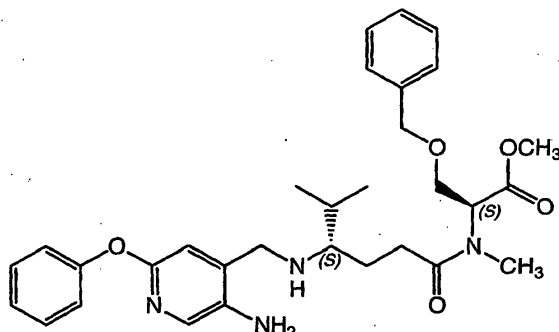
Lentamente, se añadió éster metílico de ácido 3-benciloxi-2-[(4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoil)-metil-amino]-propiónico (0,76 g, 1,69 mmol) en ácido clorhídrico en alcohol isopropílico ([5M], 12 ml) y tolueno (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó después durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se evaporó en atmósfera de alto vacío durante la noche, para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 16

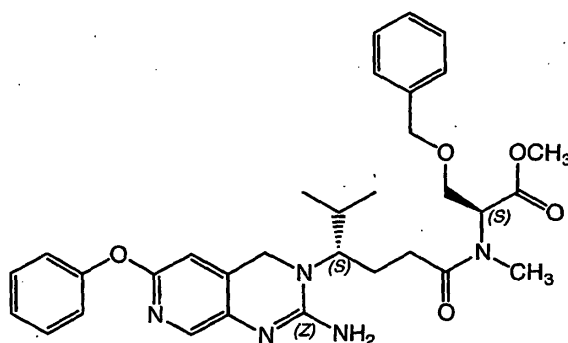
Éster metílico de ácido 3-(*S*)-benciloxi-2-(metil-{5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxipiridin-4-ilmetil)-amino]-(*S*)-hexanoil}amino)-propiónico



Una mezcla de la sal clorhidrato de 1-{2-[(2-benciloxi-1-metoxycarbonil-etil)-metil-carbamoyl-etil]-2-metil-propil-amina (0,65 g, 1,83 mmol), 5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (0,45 g, 1,83 mmol), dicloroetano (120 ml) y trietilamina (0,25 ml, 1,83 mmol) se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió después triacetoxiborohidruro sódico (0,85 g, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche durante 16 horas. Después se añadió una solución de hidróxido sódico ([0,1 N], 100 ml) y la capa orgánica se separó, se trató con MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo. La RMN de ¹H mostró el intermedio imina presente, de modo que el producto bruto se volvió a someter a triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 6,1 mmol) como antes y se agitó durante la noche. Se añadió una solución de hidróxido sódico ([0,1 N], 100 ml); la capa orgánica se separó, se trató con MgSO₄, después se filtró y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite bruto, que se pasó directamente a la etapa siguiente sin purificación adicional.

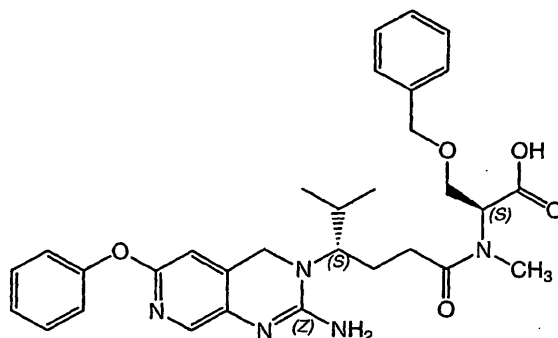
Ejemplo 17**Éster metílico de ácido 2-([4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino)-3-(S)-benciloxi-propiónico**

- 5 Una solución de éster metílico de ácido 3-(S)-benciloxi-2-metil-{5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(S)-hexanoil}-amino)-propiónico (1,2 g, 1,83 mmol), cinc (0,9 g), cloruro amónico (0,2 g, 3,74 mmol) y metanol (4 ml) se hicieron reaccionar en el microondas (95°C, 900 segundos). La mezcla de reacción se filtró a través de celite, que después se lavó después con MeOH (200 ml). Los materiales de ebullición baja se eliminaron a presión baja para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 18**Sal trifluoroacetato del éster metílico del ácido 2-{[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino}-3-(S)-benciloxi-propiónico (Compuesto nº 51)**

- 15 A una solución de éster metílico de ácido 2-([4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino)-3-(S)-benciloxi-propiónico (0,69 g, 1,25 mmol) en etanol se añadió bromuro de cianógeno en diclorometano (0,5 ml, [3M]) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón, que se purificó mediante cromatografía inversa para dar un aceite.

Ejemplo 19**Sal trifluoroacetato del ácido 2-{[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino}-3-(S)-benciloxi-propiónico (Compuesto nº 52)**



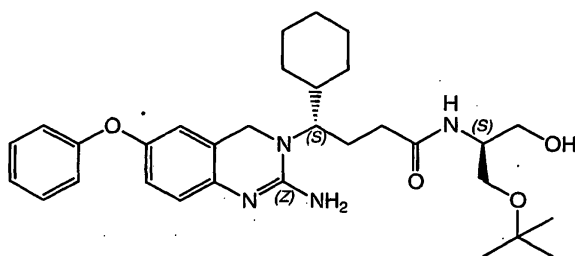
La sal trifluoroacetato del éster metílico del ácido 2-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino]-3-(S)-benciloxi-propiónico (55 mg, 0,08 mmol) se disolvió en THF. Después se añadió LiOH (2,5N] 0,2 ml) acuoso en agua y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó en alto vacío y después se añadió HCl 1N (1 ml) y la mezcla de reacción se evaporó en alto vacío durante la noche para dar un sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título, la sal trifluoroacetato del ácido 2-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoil]-metil-amino]-3-(S)-benciloxi-propiónico en forma de un sólido.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 0,8 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,8-2,0 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 4,4 (m, 1H), 4,5 (m, 4H), 5,1 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,15-7,5 (m, 8H), 7,8 (s, 1H)

CL-EM (ES) $\text{MH}^+ = 560,8, 559,8, 469,9$

Ejemplo de referencia 20

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-(1-(S)-terc-butoximetil-2-hidroxi-etil)-4-(S)-ciclohexil-butilamida (Compuesto nº 107)



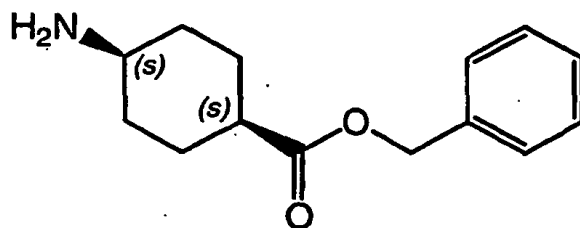
A una solución de éster metílico de ácido 2-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-ciclohexil-butilamino]-3-terc-butoxi-propiónico (sal TFA, 50 mg) en metanol (5 ml), se añadió lentamente NaBH_4 (0,04 g) durante un periodo de 30 minutos, la solución resultante se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La CL/EM indicó que se había formado muy poco producto y la mayoría del material de partida seguía. Se añadió NaBH_4 adicional (0,04 g) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 8 horas adicionales. Se añadió NaBH_4 adicional (0,08 g) durante un periodo de 4 horas. A continuación, la CL/EM indicó que la mayoría del material de partida se había convertido. La mezcla de reacción bruto se purificó después HPLC Gilson para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ 538,0$

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,89-1,25 (m, 7H), 1,18 (s, 9H), 1,41-2,3 (m, 9H), 3,53 (m, 1H), 3,75-4,1,4 (m, 5H), 4,21 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,1 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 7,72$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 21

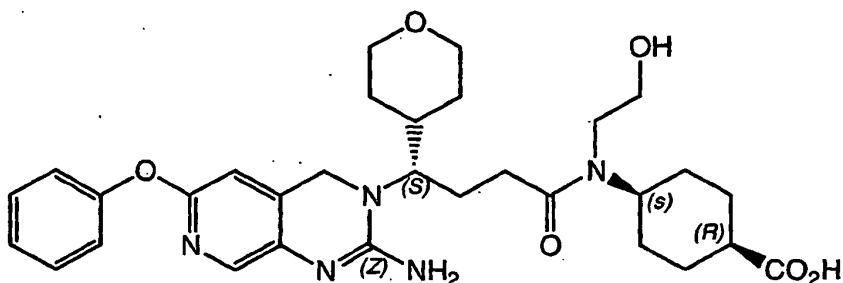
Cis-4-aminociclohexanocarboxilato de bencilo



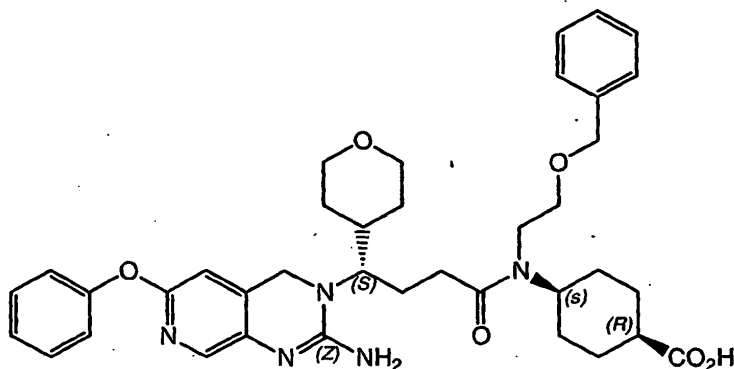
- Una solución de ácido cis-(4-aminociclohexano)carboxílico (10,00 g, 0,0698 mol) en solución de HCl 1N (70 ml) se concentró al vacío. Al residuo se añadió tolueno (50 ml) y la mezcla resultante se concentró al vacío. A continuación se repitió esta etapa. El residuo resultante se disolvió en tolueno (220 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo y una trampa Dean-Stark y, después, se añadió alcohol bencílico (14,46 g, 13,9 ml, 0,134 mol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (6,23 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 25 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Al enfriar se formó un precipitado pesado en la solución. La mezcla de reacción se filtró al vacío y el sólido resultante se lavó con éter dietílico (500-600 ml). El sólido blanco pegajoso resultante se suspendió en cloroformo (250 ml). A continuación, a la mezcla se añadió una solución de carbonato sódico frío saturado (250 ml), momento en el cual la solución con cloroformo pasó a ser transparente. Se separaron las capas y la solución acuosa se extrajo dos veces con cloroformo, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, para dar cis-4-aminociclohexanocarboxilato de bencilo en forma de un aceite incoloro.
- El procedimiento anterior era una modificación de la síntesis tal como se divulga en la patente de EE.UU. 5.030.654 y la publicación PCT WOO3/068235.

Ejemplo 22

Ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciclohexanocarboxílico (Compuesto nº 38)



y ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-ciclohexanocarboxílico (Compuesto nº 39)



ETAPA A: éster bencílico del ácido cis-4-(2-benciloxi-etilamino)-ciclohexanocarboxílico

Una solución de éster bencílico de ácido cis-4-amino-ciclohexanocarboxílico (8 g, 34 mmol) y benciloxiacetaldehído (4,8 ml, 34 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 l) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (11 g, 51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mayoría del disolvente se eliminó mediante vacío. Se añadió EtOAc (1 l) y la solución resultante se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice ultrarrápido (1:1 heptano/EtOAc) para dar éster bencílico del ácido cis-4-(2-benciloxi-etilamino)-ciclohexanocarboxílico en forma de un aceite.

MH⁺ 368,2

ETAPA B Éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

A una solución enfriada con hielo de éster bencílico de ácido cis-4-(2-benciloxi-etilamino)-ciclohexanocarboxílico (3 g, 8,2 mmol), ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-tetrahydro-piran-4-il-butírico (2,4 g, 8,4 mmol) (preparado como en el Ejemplo 35) y HOBT (2,4 g, 10,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió TEA (2,3 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 2,0 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución de ácido cítrico, solución de NaHCO₃ y solución de NaCl acuoso. La capa orgánica se lavó con MgSO₄. El EtOAc se evaporó para dar un aceite incoloro. El aceite incoloro (producto bruto) se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 EtOAc/Hexano) para dar éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico como residuo.

MH⁺ 637,3

ETAPA C: Éster bencílico de ácido 4-[[4-amino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

Una solución de éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico (4,8 g, 7,5 mmol) en TFA (5% en CH₂Cl₂, 100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (300 ml) al residuo. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso y NaCl acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar éster bencílico de ácido 4-[[4-amino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico en forma de un aceite marrón claro.

MH⁺ 537,2

ETAPA D: Éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

Una solución de éster bencílico de ácido 4-[[4-amino-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico (1,9 g, 3,5 mmol) y 5-nitro-2 fenoxi-piridin-4-carboxaldehído (0,86 g, 3,53 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y, después, se añadió NaBH(OAc)₃ (1,4 g, 6,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió NaOH 1N y a continuación la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 heptano/EtOAc) para dar éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico como un aceite.

MH⁺ 765,2

ETAPA E: Éster bencílico de ácido 4-[[4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

Cuidadosamente se añadió polvo de cinc (21,4 g, 330 mmol) en una solución de éster bencílico de ácido 4-[(2-benciloxi-etil)-[4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico (1,85 g, 2,4 mmol) y NH₄Cl (2,6 g, 48 mmol) en MeOH (300 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo 4 horas. El MeOH se eliminó antes de añadir EtOAc (300 ml). La solución resultante se lavó con NaHCO₃ acuoso y NaCl acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster bencílico de ácido 4-[[4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico en forma de un aceite marrón claro.

MH⁺ 735,3

ETAPA F: éster bencílico de ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

Una solución de éster bencílico de ácido 4-[[4-(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico (0,5 g, 0,7 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,25 ml) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó. El aceite resultante se agitó en éter dietílico (50 ml) durante 30 minutos. El éster bencílico de ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico se recogió en forma de un sólido y su sal HBr correspondiente.

MH⁺ 760,3

ETAPA G: Ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-hidroxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico y ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico

Una solución del éster bencílico del ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico (0,4 g, 0,42 mmol) y Pd (10% sobre carbono, 0,2 g) en EtOH (50 ml) se sometió a hidrogenación en 0,07 MPa durante 48 horas. La purificación mediante HPLC dio ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-hidroxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido blanco y ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-cis-ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido blanco.

MH⁺ 580,2

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,25-2,18 (m, 20H), 2,58-2,69 (m, 4H), 3,30-3,45 (m, 4H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,86-4,14 (m, 3H), 4,17-4,24 (t, J= 13 Hz, 1H), 4,34-4,42 (t, J= 14,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,10 Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,85 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H). 7,38 (t, J= 7,70 MHz, 2H), 7,98 (s, 1H).

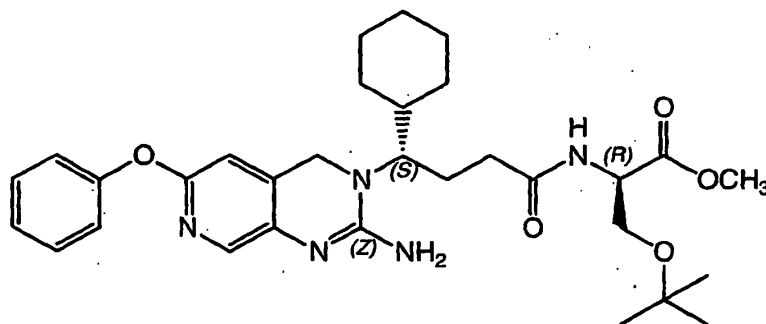
Ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amina]-cis-ciclohexanocarboxílico:

MH⁺ 670,4

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 81,22-1,67 (m, 11 H), 2,09-2,37 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 3,53 (m, 10H), 3,97(m, 4H), 4,46 (d, J=7,45 Hz, 1), 6,57 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,24 Hz, 2H), 7,19-7,42 (m, 8H), 8,07 (s, 1H).

Ejemplo 23

Éster metílico de ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butilil-(R)-amino]-3-terc-butoxi-propiónico (Compuesto nº 63)



35

ETAPA A: Éster metílico de ácido 3-terc-butoxi-2-(4-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butilil-(R)-amino)-propiónico

A una solución enfriada con hielo del éster metílico de ácido 2-(R)-amino)-3-terc-butoxi-propiónico_(0,4 g, 1,9

mmol), ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(*S*)-ciclohexil-butírico (0,5 g, 1,8 mmol) en HOBT (0,32 g, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TEA (0,7 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,45 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución diluida de HCl (aproximadamente 0,1N) (50 ml), solución de NaHCO₃ y solución de NaCl acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster metílico de ácido 3-*terc*-butoxi-2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino)-propiónico bruto en forma de un aceite.

MH⁺ 443,3

ETAPA B Éster metílico de ácido 2-(4-amino-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino)-3-*terc*-butoxi-propiónico

Una solución de éster metílico de ácido 3-*terc*-butoxi-2-(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino)-propiónico (0,98 g, 2 mmol) en TFA (5% en CH₂Cl₂, 50 ml) se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (100 ml). La mezcla se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso y una solución de NaCl acuoso. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster metílico de ácido 2-(4-amino-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino)-3-*terc*-butoxi-propiónico en forma de un aceite.

MH⁺ 343,0

ETAPA C3: Éster bencílico de ácido *terc*-butoxi-2-{4-(*S*)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiril-(*R*)-amino}-propiónico

Una solución de éster metílico de ácido 2-(4-amino-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino)-3-*terc*-butoxi-propiónico (0,34 g, 1 mmol) y 5-nitro-2-fenoxipiridin-4-carboxaldehído (0,24 g, 1 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y, después, se añadió NaBH(OAc)₃ (0,4 g, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se vertió después en EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl acuoso, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (1: 1 heptano: EtOAc) para dar éster metílico de ácido 3-*terc*-butoxi-2-{4-(*S*)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(*S*)-amino}-propiónico en forma de un aceite.

MH⁺ 570,9

ETAPA D: Éster metílico de ácido 2-{4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-il metil)-amino]-4-*S*-ciclohexil-butil-(*R*)-amino}-3-*terc*-butoxi-propiónico

A una solución de éster metílico de ácido 3-*terc*-butoxi-2-{4-(*S*)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiril-(*R*)-amino}-propiónico (0,26 g, 0,46 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 10% de Pd sobre carbono activado (0,05 g) en N₂. La mezcla se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MePH se evaporó para dar éster metílico de ácido 2-{4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino}-3-*terc*-butoxi-propiónico en forma de un aceite.

MH⁺ 540,9

ETAPA E: Éster metílico de ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino]-3-*terc*-butoxi-propiónico

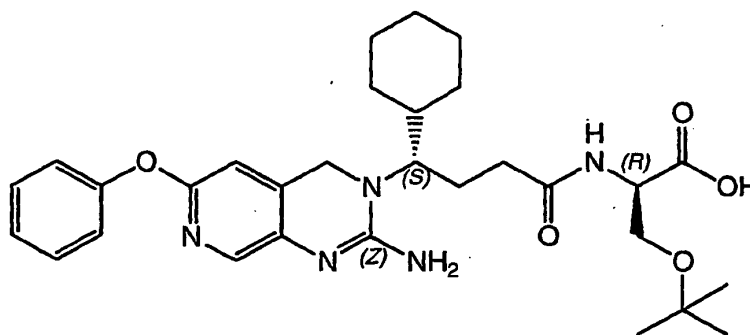
Una solución de éster metílico de ácido 2-{4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino}-3-*terc*-butoxi-propiónico (0,24 g, 0,44 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,15 ml) en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó y el aceite resultante se agitó en éter dietílico (50 ml) durante 30 minutos. Se formó un precipitado y el producto, éster metílico de ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino]-3-*terc*-butoxi-propiónico se recogió como su correspondiente sal HBr, en forma de un sólido.

MH⁺ 566,4

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (s, 9H), 0,92-1,79 (m, 13H), 2,22-2,39 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 3,55 (dd, J = 9,33 Hz, 2,96 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,87 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,64 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 8,05 (s, 1 H).

Ejemplo 24

Ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(*S*)-ciclohexil-butil-(*R*)-amino]-3-*terc*-butoxi-propiónico (Compuesto nº 64)



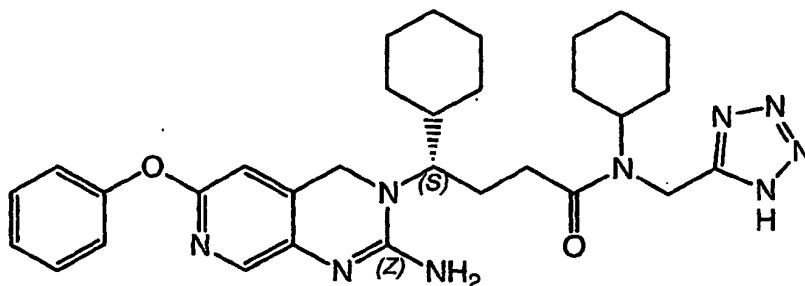
A una solución de éster metílico de ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butiril-(R)-amino]3-terc-butoxiopropiónico (0,11 g, 0,2 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH (0,01 g, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de la acidificación con una solución de HCl diluido (pH). El MeOH se evaporó al vacío para dar un aceite bruto. El aceite bruto se purificó mediante HPLC Gilson para dar 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butiril-(R)-amino]3-terc-butoxiopropiónico como su correspondiente sal TFA en forma de un sólido.

MH⁺ 552,3

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (s, 9H), 0,92-1,78 (m, 13H), 2,0-2,18 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,64 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,68 Hz, 2H), 8,05 (s, 1 H)

Ejemplo 25

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida (Compuesto nº 77)



ETAPA A: N-bencil-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida

A una solución agitada de N-ftaloilglicina (11,92 g, 58 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo (7,5 ml, 87 mmol). A la mezcla de reacción se añadió después DMF (dos gotas). La mezcla de reacción se concentró después de agitar durante cuatro horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (100 ml, seco); después, lentamente se añadió bencilamina (9,5 ml, 87 mmol) en la solución, seguido por la adición de trietilamina (12 ml, 87 mmol) lentamente a la solución. A continuación se añadieron diclorometano (200 ml) y metanol (50 ml), 30 minutos después de completada la adición de trietilamina. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de HCl 2N dos veces, solución de NaOH 1N una vez y HCl 1N una vez, después se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró para dar 1N-bencil-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida en forma de sólido blanco.

MH⁺ 294,9.

ETAPA B 2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoindol-1,3-diona

La disolución de N-bencil-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida (8,02 g, 27,2 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se consiguió calentando hasta reflujo. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C se añadieron NaN₃ (2,30 g, 35,4 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (10 g, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con una solución de bicarbonato sódico saturado tres veces y con salmuera una vez, y después se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró para dar 2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoindol-1,3-diona en forma de un sólido blanco.

MH⁺ = 320,0.

ETAPA C: Sal clorhidrato de (1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metilamina

A una solución agitada de 2-(-1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (7,88 g, 24,7 mmol) en etanol (300 ml) se añadió hidracina (1,58 g, 49,3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante cuatro horas y después se enfrió. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido blanco de la solución se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y se añadió acetonitrilo (50 ml) al residuo. El precipitado de la solución se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro que se trató con HCl 1N en éter dietílico para dar (1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-metilamina en forma de un sólido blanco, como su sal HCl correspondiente.

MH⁺ = 190,1.

ETAPA D: (1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexilamina

A una solución agitada de la sal clorhidrato de (1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metilamina (3,27 g, 14,5 mmol) en metanol (100 ml) se añadió acetato sódico (1,43 g, 17,4 mmol) en ciclohexanona (1,65 ml, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se concentró y después se añadieron THF (50 ml) y diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,14 g, 29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante seis horas y después a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en solución de ácido clorhídrico 1N (50 ml). La solución se extrajo con éter dietílico una vez. Después, lentamente se añadió bicarbonato sódico en la solución acuosa hasta que no se observaron más burbujas en la solución. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO₄. La solución se concentró para dar (1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexilamina en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 272,1.

ETAPA E: Ácido {3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-carbamoi]-2-(S)-ciclohexilpropil}-carbámico

A una solución agitada de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butírico (2,63 g, 9,2 mmol) se añadió (-1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-amina (2,50 g, 9,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml, 18,4 mmol) en DMF (50 ml) y HBTU (4,19 g, 11,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con agua y se secó sobre sulfato magnésico. La solución se concentró para dar ácido {3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-carbamoi]-2-(S)-ciclohexil-propil}-carbámico en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 539,2.

ETAPA F: 4-Amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida

A una solución agitada de ácido {3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-carbamoi]-1-(S)-ciclohexil-propil}-carbámico (4,77 g, 8,8 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró y se añadió solución de ácidos clorhídrico (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico una vez. Después se añadió bicarbonato sódico hasta que no se observaron burbujas en la solución acuosa. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato magnésico. La solución se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se hidrogenó con Pd(OH)₂ (3,5 g) en etanol (100 ml) a 0,34 MPa a temperatura ambiente durante la noche, para dar 4-amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 349,2.

ETAPA G: 4-(S)-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida

A una solución agitada de 4-amino-4-(S), N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida (0,65 g, 1,9 mmol) y 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0,65 g, 1,9 mmol) en THF (30 ML) se añadió ácido acético (0,1 ml). Después de agitar

a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y después lentamente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,79 g, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 8 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche.. Se añadió éter dietílico (200 ml) a la mezcla de reacción. La solución se extrajo tres veces con solución de bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato magnésico. La solución se filtró y se concentró para dar 4-(S), N-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida en forma de un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 577,2.

ETAPA H: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida

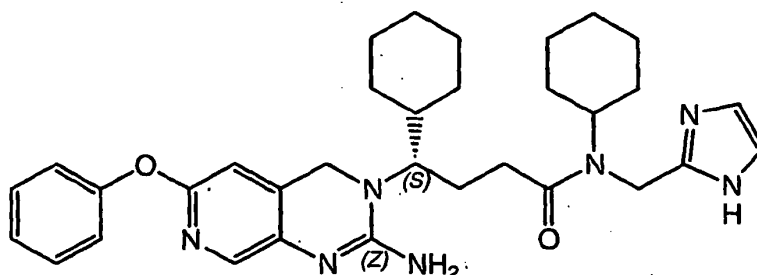
A una solución de 4-(S)-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida (0,75 g, 1,3 mmol) en etanol (30 ml) y THF (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 0,48 g). La mezcla de reacción se hidrogenó a 0,14 MPa durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró después. Se añadió bromuro de cianógeno (3M en diclorometano, 0,65 ml, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 4-[(4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)butiramida en forma de un sólido blanco como su correspondiente sal TFA.

MH⁺ = 572,3

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 6,98-7,89 (m, 6H), 4,62 (s, 2H), 4,42-4,58 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,00-2,38 (m, 4H), 1,00-2,00 (m, 24H)

Ejemplo 26

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-butiramida (Compuesto n° 78)



ETAPA A: Ciclohexil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina

A una solución agitada de ciclohexilamina (2,4 ml, 26,8 mmol) en metanol seco (30 ml) se añadió 1H-imidazol-2-carboxaldehído (2,00 g, 26,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la solución se enfrió hasta 0°C. Después, lentamente se añadió borohidruro sódico (1,57 g, 41,5 mmol) en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. Después se añadió ácido clorhídrico acuoso (1N, 30 ml). La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico dos veces y después se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con solución de bicarbonato sódico saturado dos veces y con solución de cloruro sódico acuoso saturado una vez y después se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó para dar ciclohexil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 180,1

ETAPA B Éster *terc*-butílico de ácido {1-(S)-ciclohexil-3-[ciclohexil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-propil}-carbámico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, etapa E, sustituyendo la ciclohexil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-amina por (1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexilamina se obtuvo el éster *terc*-butílico del ácido {1-(S)-ciclohexil-3-[ciclohexil-(1H-imidazol-2-ilmetil)-carbamoil]-propil}-carbámico.

MH⁺ = 447,3.

ETAPA C: 4-Amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-butiramida

A una solución agitada del sólido blanco (2,60 g, 5,8 mmol) aislado en la etapa B anterior, en diclorometano (45 ml) se añadió ácido trifluoroacético (45 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró después. Se añadió solución de ácido clorhídrico (1N, 10 ml) y la solución resultante se lavó con éter dietílico una vez. Se añadió bicarbonato sódico hasta que no se observaron burbujas en la solución acuosa. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar 4-amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-butiramida en forma de un sólido blanco.

MH⁺ = 347,2

ETAPA D: 4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-2-ilmetil)-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, etapa G, sustituyendo la 4-amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-butiramida por 4-amino-4,N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida se obtuvo 4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida en forma de un sólido blanco.

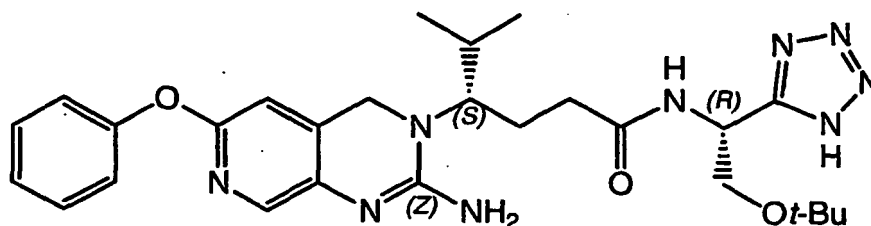
MH⁺ = 574,3.

ETAPA E: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-butiramida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, etapa H, sustituyendo la 4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida por 4-(S),N-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

MH⁺ = 570,3

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 14,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,98-7,89 (m, 8H), 4,49-4,76 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,00-2,45 (m, 5H), 1,00-2,00 (m, 22H).

Ejemplo 27[2-(R)-terc-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(S)-hexanoico (compuesto nº 97)ETAPA A: Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(R)-terc-butoxi-1-carbamoil-etil)-carbámico

Una solución de Fmoc-D-Ser(tBu)-OH (3 g, 7,8 mmol) y TEA (1,1 ml, 7,8 mmol) en THF (20 ML) se enfrió hasta -10°C. En la mezcla de reacción se introdujo, en gotas, ClCO₂CH₂CH₃ enfriado con hielo. La solución resultante se agitó a -10°C durante 20 minutos. A continuación se introdujeron burbujas de gas amoníaco en la mezcla de reacción durante 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (ac.), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (1:1:heptano: EtOAc) para dar éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(R)-terc-butoxi-1-carbamoil-etil)-carbámico en forma de un sólido blancuzco.

MH⁺ 383,3

ETAPA B: Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(R)-terc-butoxi-1-ciano-etil)-carbámico

Una solución de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(R)-terc-butoxi-1-carbamoil-etil)-carbámico (1,7 g, 4,4 mmol) y TEA (1,24 ml, 8,8 mol) en THF (50 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,7 ml, 5

mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (ac.), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, para dar éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(*R*)-*tert*-butoxi-1-ciano-etil)-carbámico en forma de un sólido amarillo.

- 5 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (s, 1H); 3,53 (s, 1H); 3,65 (s, 9H), 4,23 (m, 1H), 4,47 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,54 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 7,41 Hz, 2H).

ETAPA C: Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(*R*)-*tert*-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-carbámico

- 10 Una solución de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(*R*)-*tert*-butoxi-1-ciano-etil)-carbámico (4 g, 11 mmol), NaN₃ (1,43 g, 22 mmol) y bromuro de cinc (1,3 g, 5 mmol) en alcohol isopropílico (100 ml) y agua (30 ml) se sometió a reflujo durante la noche. El alcohol se eliminó al vacío y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso diluido, NaHCO₃ acuoso y salmuera, y después se secó con MgSO₄. El EtOAc se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 heptano/EtOAc) para dar éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (2-(*R*)-*tert*-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-carbámico en forma de un sólido amarillo.

- 15 MH⁺ 408,3

ETAPA D: Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etil]-carbámico

- 20 Una solución de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [2-(*R*)-*tert*-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]carbámico (4 g, 10 mmol), bromuro de bencilo (1,3 ml, 11 mmol) y K₂CO₃ (1,6 g, 12 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, a la mezcla de reacción se añadió EtOAc (300 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl (ac.) (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etil]-carbámico en forma de un aceite.

MH⁺ 498,3

ETAPA B: 1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etilamina

- 25 Una solución de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etil]carbámico (1 g, 2 mmol) en piperidina (1 ml) y DMF (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, a la mezcla de reacción se añadió EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl (ac.) (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar un sólido pegajoso ligero que se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% MeOH:CH₂Cl₂) para dar 1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2S-*tert*-butoxi-etilamina en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ 276,1

- 30 ETAPA F: Éster *tert*-butílico del ácido (1-{2-[1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etilcarbamoil]-etil}-2-(*S*)-metil-propil)-carbámico

- 35 A una solución enfriada con hielo de 1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etilamina (0,9 g, 3 mmol), ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-(*S*)-hexanoico (0,8 g, 3 mmol) y HOBt (0,6 g, 4,4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TEA (0,9 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,8 g, 4,4 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, se añadió EtOAc (200 ml) y la solución resultante se lavó con una solución diluida de HCl (aproximadamente 0,1N), 50 ml), solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster *tert*-butílico del ácido (1-{2-[1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etilcarbamoil]-etil}-2-(*S*)-metil-propil)-carbámico en forma de un aceite.

- 40 MH⁺ 503,4

ETAPA G: [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-I-butoxi-etil]-amida de ácido 4-amino-5-metil-(*I*)-hexanoico

- 45 Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1-{2-[1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etilcarbamoil]-etil}-2-(*S*)-metil-propil)-carbámico (1,5 g, 3 mmol) en 10% de TFA en CH₂Cl₂ (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (100 ml). Después, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (ac.) y NaCl (ac.). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-I-butoxi-etil]-amida de ácido 4-amino-5-metil-(*S*)-hexanoico en forma de un aceite.

MH⁺ 403,4

ETAPA H: [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*tert*-butoxi-etil]-amida de ácido 5-Metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(*S*)-hexanoico

Una solución de [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-amino-5-metil-(*S*)-hexanoico (0,8 g, 2 mmol) y 5-nitro-2 fenoxi-piridin-4-carboxaldehído (0,4 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir NaBH(OAc)₃ (0,6 g, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se vertió después en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl (ac.), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (1:1 heptano: EtOAc) para dar [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(*S*)-hexanoico en forma de un aceite.

MH⁺ 630,9

ETAPA I: [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-[(5-Amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(*S*)-hexanoico

A una solución de [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 5-metil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-(*S*)-hexanoico (0,69 g, 1,1 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió 10% de Pd-C sobre carbono activado (0,06 g) en N₂. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MeOH se evaporó para dar [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(*S*)-hexanoico en forma de un aceite.

MH⁺ 601,2.

ETAPA 1: [1-(1-bencil-(1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(*S*)-hexanoico

Una solución de [1-(1-benzil-(1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-5-metil-(*S*)-hexanoico (0,6 g, 1 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,45 ml) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para dar [1-(1-bencil-(1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(*S*)-hexanoico en forma de un sólido bruto como su correspondiente sal HBr.

MH⁺ 626,4

ETAPA K: [2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(*S*)-hexanoico

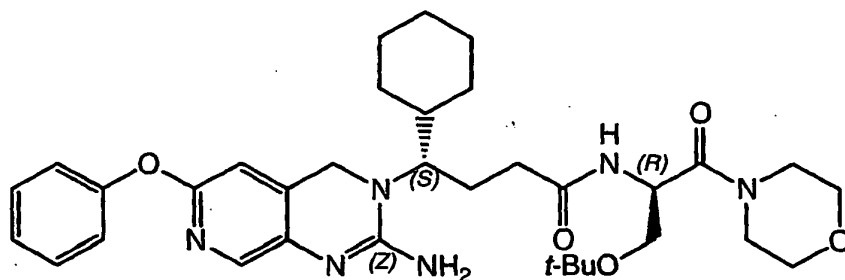
A una solución de [1-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)-2-(*R*)-*terc*-butoxi-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(*S*)-hexanoico como su correspondiente sal HBr (0,5 g, 0,8 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió 10% de Pd-C sobre carbono activado (0,9 g) en N₂. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,14 MPa durante la noche. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MeOH se evaporó para dar un aceite bruto. El aceite bruto se separó mediante HPLC Gilson para dar [2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-amida de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-(*S*)-hexanoico en forma de un sólido.

MH⁺ 536,4

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 80,73 (d, J = 6,24 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,24 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 3,68-4,4 (m, 6H), 6,6 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 7,89 (s, 1M).

Ejemplo 28

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il)-2-oxo-etil-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida (Compuesto nº 103)



ETAPA A: Éster *terc*-butílico del ácido (1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-(R)-carbámico

A una solución enfriada con hielo de morfolino (0,6 ml, 6,9 mmol) se añadió Boc-D-Ser(tBu)-OH (3 g, 6,8 mmol) y HOBT (1,2 g, 9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), TEA (1,9 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 1,7 g, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (200 ml). La solución resultante se lavó con solución de HCl diluido, solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster *terc*-butílico de ácido 1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil-(R)-carbámico en forma de un aceite bruto.

MH⁺ 331,2

ETAPA B: 2-(R)-amino-3-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona

Una solución de éster *terc*-butílico de ácido (1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-(R)-carbámico (0,5 g, 1,5 mmol) en TFA 5% en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y la mayoría del TFA. Después, al residuo se añadió EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con NaHCO₃ (ac.) y NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 2-(R)-amino-3-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona en forma de un aceite.

MH⁺ 231,1

ETAPA C: Éster *terc*-butílico del ácido [3-(R)-(1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilcarbamoil)-1-(S)ciclohexil-propil]-carbámico

A una solución enfriada con hielo de 2-(R)-amino-3-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (0,3 g, 1,3 mmol), ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,37 g, 1,3 mol) y HOBT (0,23 g, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TEA (0,36 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,33 g, 1,5 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (100 ml). La solución resultante se lavó con solución de HCl diluido, solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster *terc*-butílico de ácido 3-(R)-(1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilcarbamoil)-1-(S)-ciclohexil-propil)-carbámico en forma de un aceite bruto.

MH⁺ 498,3

ETAPA D: 4-amino-N-(1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida

Una solución de éster *terc*-butílico de ácido [3-(R)-(1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etilcarbamoil)-1-(S)-ciclohexil-propil]-carbámico (0,65 g, 1,3 mmol) en TFA (10% en CH₂Cl₂, 50 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (100 ml) al residuo. La solución se lavó con solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar 4-amino-N-((R)-1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 398,3

ETAPA E: N-(1-(R)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida

Una solución de 4-(R)-amino-N-(1-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida (0,4 g, 1,2 mmol) y 5-nitro-2 fenoxi-piridin-4-carboxaldehído (0,3 g, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después, se añadió NaBH(OAc)₃ (0,5 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió después en CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica se secó con solución de NaCl (ac.), se secó con Mg₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para dar N-(1-(R)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 626,4

ETAPA F: 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-(R)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida

A una solución de N-(1-(R)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(S)-ciclohexil-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida (0,4 g, 0,6 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 10% de Pd sobre carbono activado (0,1 g) en N₂. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 2 horas. El catalizador se eliminó

mediante filtración y el MeOH se evaporó para dar 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 596,4

ETAPA G: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il)-2-oxo-etil-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida

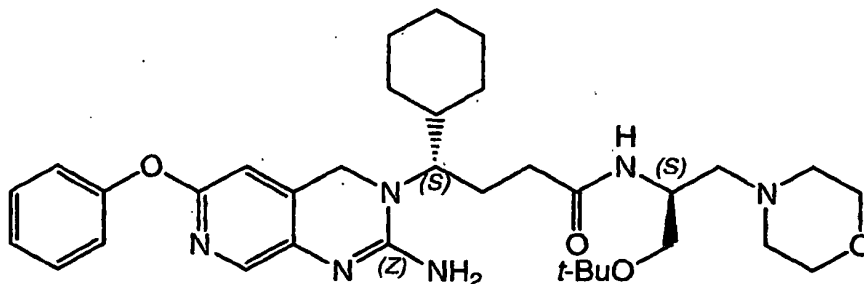
Una solución de 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida (0,37 g, 0,6 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,25 ml) en EtOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para dar un aceite, que se purificó mediante HPLC Gilson para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3',4'-d]pirimidin-3-il)-N-(1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il)-2-oxo-etil-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal de TFA.

MH⁺ 621,5

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 81,08 (s, 9H), 0,92-1,71 (m, 12H), 2,1 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,34-3,69 (m, 10H), 3,96 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,8 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,66 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,0 (s, 1H).

Ejemplo 29

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(*S*)-ciclohexil-butiramida (Compuesto nº 102)



ETAPA A: Éster *terc*-butílico del ácido (2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-carbámico

A una solución de éster *terc*-butílico de ácido (1-(*R*)-*terc*-butoximetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-carbámico (0,6 g, 1,8 mmol) en THF (10 ml) se añadió el complejo BH₃-THF (1M en THF, 6,6 ml, 6,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir etilendiamina (0,5 ml, 7,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó después durante otras 3 horas y después se añadió CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla de reacción se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ de nuevo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar éster *terc*-butílico de ácido 2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-carbámico en forma de un aceite.

MH⁺ 317,3

ETAPA B: 2-(*R*)-*terc*-Butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etilamina

Una solución de éster *terc*-butílico de ácido (2-(*R*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-carbámico (0,6 g, 1,9 mmol) en TFA 10% en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y la mayoría del TFA para dar un residuo. Después se añadió NaHCO₃ (ac.) al residuo y la solución resultante se extrajo con 3% de MeOH en CH₂Cl (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para dar 2-(*S*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etilamina en forma de un aceite.

MH⁺ 217,2

ETAPA C: Éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-(*S*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-4-etilcarbamoil)-1-(*S*)-ciclohexilpropil]-carbámico

A una solución enfriada con hielo de 2-(*S*)-*terc*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etilamina (0,4 g, 1,9 mmol), ácido 4-*terc*-

butoxicarbonilamino-5-metil-(S)-hexanoico (0,5 g, 1,8 mmol) y HOBt (0,23 g, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadió TEA (0,55 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0,5 g, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. Se añadió (100 ml). Después, la mezcla de reacción se lavó con solución de HCl diluido, solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar éster *tert*-butilico de ácido [3-((S)-S-3-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etilcarbamoil)-1-(S)-ciclohexil-propil]-carbámico en forma de un aceite bruto.

MH⁺ 484,4

ETAPA D: 4-amino-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida

Una solución de éster *tert*-butilico de ácido [3-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etilcarbamoil)-1-(S)-ciclohexil-propil]-carbámico (0,69 g, 1,4 mmol) en TFA 10% en CH₂Cl₂ (50 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió CH₂Cl₂ (100 ml) al residuo. La solución resultante se lavó con solución de NaHCO₃ (ac.) y solución de NaCl (ac.). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 4-amino-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 384,3

ETAPA E: N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida

Una solución de 4-amino-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida (0,56 g, 1,4 mmol) y 5-nitro-2 fenoxipiridin-4-carboxaldehído (0,38 g, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Después se añadió NaBH(OAc)₃ (0,6 g, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó después durante otras 3 horas y después se vertió en CH₂Cl₂ (100 ml). La capa orgánica se secó con solución de NaCl (ac.), se secó con Mg₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc) para dar N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 612,5

ETAPA F: 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-(S)-1-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida

A una solución de N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butiramida (0,45 g, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 10% de Pd-C sobre carbono activado (0,06 g) en N₂. La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MePH se evaporó para dar 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-(S)-1-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida en forma de un aceite.

MH⁺ 582,5

ETAPA G: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida

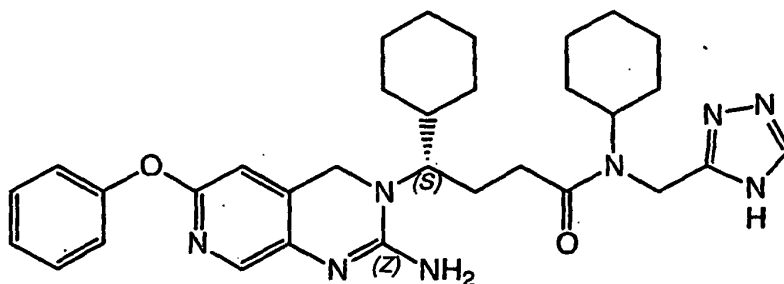
Una solución de 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida (0,40 g, 0,7 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,2 ml) en EtOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó y el aceite bruto resultante se purificó mediante HPLC Gilson para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(2-(S)-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-ilmetil-etil)-4-(S)-ciclohexil-butiramida en forma de un sólido blancuzco como su correspondiente sal TFA.

MH⁺ 607,3

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,1 (s, 9H), 0,9-1,8 (m, 12H), 2,1-2,4 (m, 4H), 2,8-3,1 (m, 4H), 3,2-3,5 (m, 4H), 3,8-4,2 (m, 6H), 4,4 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,41 Hz, 1H), 7,3 (t, J = 8,12 Hz, 2H), 8,0 (s, 1H).

Ejemplo 30

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-N-diciclohexil-N-(4H-[12,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida (Compuesto nº 80)



ETAPA A: Éster metílico de ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

Una solución de 1,2,4-triazol-2-carboxilato (6,89 g, 54,2 mmol), bromuro de bencilo (7,7 ml, 65,0 mmol) y carbonato porásico (11,24 g, 81,3 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se sometió a reflujo durante la noche. Después, la solución se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en éter dietílico. La solución se lavó con hidróxido sódico 1N una vez y agua una vez, y después se secó sobre MgSO_4 . La solución se filtró y se concentró para dar éster etílico de ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en forma de un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

ETAPA B: Ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

A una solución agitada de éster metílico de 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (4,11 g) en THF (30 ml) en metanol (30 ml) se añadió solución de hidróxido sódico (1,0N, 28 ml, 28 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes orgánicos se eliminaron mediante evaporación. La fase acuosa se lavó con éter dietílico una vez. La solución acuosa se acidificó añadiendo HCl 2N y después se filtró para dar ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 204,1$.

ETAPA C: Ciclohexilamida de ácido 1-bencil-1 H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

A una solución agitada de ácido de 1-bencil-1 H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (1,54 g, 7,6 mmol), ciclohexilamine (0,87 mL, 7,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,65 ml, 15,1 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HBTU (3,45 g, 9,1 mmol). La solución se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico acuoso y la solución se filtró para dar ciclohexilamida de ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 285,1$

ETAPA D: (1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexil-amina

Una solución de éster metílico de ciclohexilamida de ácido 1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (3,63 g, 12,8 mmol) en oxidocloruro fosforoso (10 ml) se calentó a 70°C durante 4 horas. La solución se concentró después. Se añadió tolueno y después se evaporó. El residuo se disolvió en THF (100 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente LiAlH_4 (1,0 M en THF, 25,6 ml, 25,6 mmol) a la solución. La solución se dejó volver a la temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. Se añadió tartrato de sodio potasio tetrahidrato (5 g). Lentamente se añadió agua para inactivar la reacción. La solución se filtró y se usó acetato de etilo para lavar la torta del filtro. El filtrado se concentró. Se añadió HCl (1,0 M) en éter dietílico. El precipitado resultante se recogió y se recristalizó en acetona/metanol para dar (1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexil-amina en forma de su sal de ácido clorhídrico correspondiente, en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 271,1$

ETAPA E: Éster *terc*-butílico de ácido {3-[(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexil-carbamoyl-1-(S)-ciclohexil-propil]-carbámico

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, ETAPA E, se hizo reaccionar la (1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexilamina para dar éster *terc*-butílico del ácido {3-[(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexil-carbamoyl-1-(S)-ciclohexil-propil]-carbámico en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 538,3$.

ETAPA F: 4-amino-(1-bencil-1 H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(S),N-diciclohexil-butiramida

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 26, ETAPA C, se hizo reaccionar el éster *terc*-butilico del ácido {3-[(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-ciclohexil-carbamoi]-1-(S)-ciclohexil-propil}-carbámico se hizo reaccionar para dar 4-amino-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(S)-d ciclohexilbutiramida en forma de un aceite ligeramente coloreado.

5 $MH^+ = 438,3$

ETAPA G: 4-Amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida

A la solución de 4-amino-(1-bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-4-(S),N-diciclohexilbutiramida (1,44 g, 3,3 mmol) en etanol (80 ml) se añadieron paladio sobre carbono (10%) (1,30 g) y ácido acético (1,0 ml). La solución se hidrogenó a 0,34 MPa y 50°C durante 20 horas para dar 4-amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida en forma de un aceite incoloro.

$MH^+ = 348,1$

ETAPA H: 4-(S),N-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, ETAPA G, sustituyendo la 4-amino-4-(S),N-diciclohexil-N-(1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida se hizo reaccionar para dar 4-(S),N-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida en forma de un sólido blanco.

$MH^+ = 575,2$.

ETAPA I: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S),N-diciclohexil-N-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida

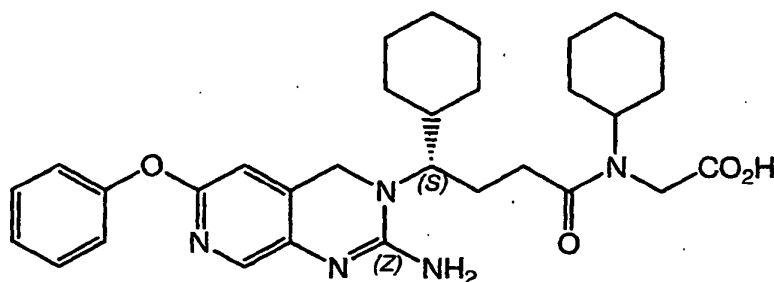
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 25, ETAPA H, la 4-(S),N-diciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)amino]-N-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida se hizo reaccionar para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S),N-diciclohexil-N-(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-butiramida en forma de un sólido blanco.

$MH^+ = 571,3$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO): 57,86-8,00 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 6,93-7,43 (m, 5H), 4,40-4,53 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,94-2,24 (m, 4H), 1,00-1,94 (m, 23H).

Ejemplo 31

Ácido {[(4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butilil]ciclohexil-amino]-acético (Compuesto nº 84)}



ETAPA A: Clorhidrato de éster bencilico de ácido ciclohexilamino-acético

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 26, ETAPA A, el clorhidrato de glicinabenciléster se hizo reaccionar con ciclohexanona para dar clorhidrato de éster bencilico de ácido ciclohexilamino-acético en forma de un sólido blanco.

PM= 248,1.

ETAPA B: Éster bencilico de ácido [(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 26, ETAPA E, el clorhidrato de éster bencilico de ácido ciclohexilamino-acético se hizo reaccionar para dar éster bencilico de ácido [(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético en forma de un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 515,3.

ETAPA C: Éster bencílico de ácido [(4-amino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético

5 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 26, ETAPA C, el éster bencílico de ácido [(4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético se hizo reaccionar para dar éster bencílico de ácido [(4-amino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético en forma de un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 415,2

ETAPA D: Éster bencílico de ácido (ciclohexil-{4-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butilil}-amino)-acético

10 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 25, ETAPA G, el éster bencílico de ácido[(4-amino-4-(S)-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]-acético se hizo reaccionar para dar éster bencílico de ácido (ciclohexil-{4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butilil}-amino)-acético en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 643,3.

ETAPA E: Ácido {[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butilil]ciclohexil-amino}-acético

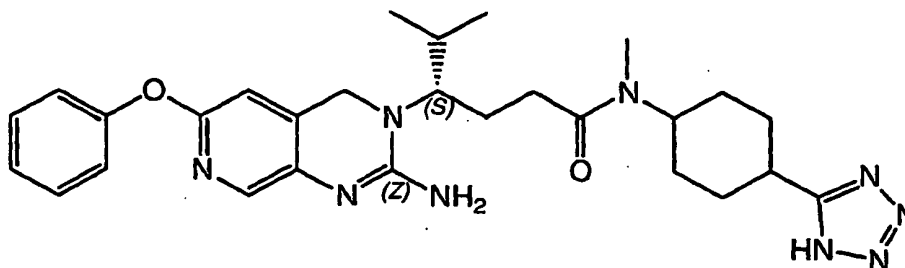
15 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 25, ETAPA H, el éster bencílico de ácido (ciclohexil-{4-(S)-ciclohexil-butilil}-amino)-acético se hizo reaccionar para dar ácido {[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butilil]ciclohexil-amino}-acético en forma de un sólido blanco.

MH⁺ = 548,2

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 10,99 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,95-7,44 (m, 6H), 4,43-4,58 (m, 2H), 3,71-3,84 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,00-2,45 (m, 4H), 1,00-2,00 (m, 21 H).

Ejemplo 32

4-(5)-(2-Amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoic acid metil-[4-(1H-tetrazol-5-il)-ciclohexil]-amida (Compuesto 13)



ETAPA A: 4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo

25 Una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo (15,86 g, 94,8 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento en Lucija Peterlin-Masic, Andreja Jurca, Petra Marrinko, Anita Jancar y Danijel Kikelj, Tetrahedron 2002, 58, 1557-1563), en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso (2N, 60 ml) y acetona (100 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La acetona se eliminó mediante evaporación. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua una vez y después se secaron sobre sulfato magnésico. La solución se filtró y se concentró para dar 4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

ETAPA B: 4-metilamino-ciclohexanocarbonitrilo

35 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 25, ETAPA D, metilamina y 4-oxo-ciclohexanocarbonitrilo se hicieron reaccionar para dar 4-metilamina-ciclohexanocarbonitrilo en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal clorhidrato.

MH⁺ = 139,2.

ETAPA C: Éster *terc*-butílico de ácido (1-{2-[(4-ciano-ciclohexil)-metil-carbamoietyl]-2-metil-(S)-propil-carbámico

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, ETAPA E, 4-metilamina-ciclohexanocarbonitrilo y ácido 4-(S)-*tert*-butoxicarboniamino-5-metil-hexanoico se hicieron reaccionar para dar éster *tert*-butílico del ácido (1-{2-[(4-ciano-ciclohexil)-metil-carbamoi]-etil}-2-metil-(S)-propil-carbámico en forma de un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 366,3

5 STEP D: (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 4-(S)-amino-5-metil-hexanoico

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 25, ETAPA F, el éster *tert*-butílico del ácido (1-{2-[(4-ciano-ciclohexil)-metil-carbamoi]-etil}-2-metil-(S)-propil-carbámico se hizo reaccionar para dar (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 4-(S)-amino-5-metil-hexanoico en forma de un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 266,2

10 ETAPA E: (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 5-(S)-{metil-4-[5-nitro-2-fenoxil-piridin-4-ilmetil]amino}}-hexanoico

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 25, ETAPA G, (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 4-amino-5-metil-hexanoico se hizo reaccionar para dar (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 5-metil-4-(S)-[5-nitro-2-fenoxil-piridin-4-ilmetil]-amino]-hexanoico en forma de un aceite incoloro.

MH⁺ = 494,0

15 ETAPA F: (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico

20 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 25, ETAPA H, la (4-ciano-ciclohexil)-metilamida de ácido 5-metil-4-(S)-[5-nitro-2-fenoxil-piridin-4-ilmetil]-amino]-hexanoico se hizo reaccionar para dar (4-ciano-ciclohexil)-metil-amida de ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico en forma de un sólido blanco.

MH⁺ = 489,2

ETAPA G: Metil-[4-(1H-tetrazol-5-il)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico

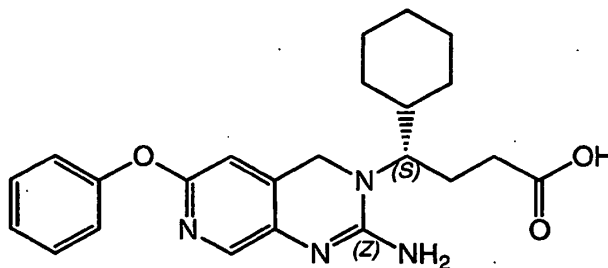
25 A una solución de (4-ciano-ciclohexil)-metil-amida de ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico (0,26 g, 0,43 mmol) y trimetilsililazida (0,17 ml, 1,29 mmol) en DME (1,5 ml) se añadió óxido de dibutilestaño (0,10 g, 0,40 mmol). Después, la mezcla se calentó en un microondas a 150°C durante 20 minutos. La solución se purificó mediante HPLC para dar metil-[4-(1H-tetrazol-5-il)-ciclohexil]-amida de ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal de trifluoroacetato.

30 MH⁺ = 532,5

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): 8,10 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 6,96-7,43 (m, 6H), 4,41-4,59 (m, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,00-2,45 (m, 5H), 1,29-2,00 (m, 11 H), 0,90-1,00 (m, 6H)

Ejemplo 33

Ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(5)-ciclohexil-butítico



Etapas A: Éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-4-(S)-ciclohexil-butírico

Una solución de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexilbutírico (6 g, 21 mmol) en 20% de TFA:DCM (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron al vacío para dar un aceite. El aceite se añadió a DCM (25 ml) para dar una solución.

- 5 Un frasco de reacción a presión de 250 ml se lavó con N₂ y se enfrió hasta -78°C. A continuación, se introdujo gas isobutileno mediante una aguja y se condensó en el matraz (aproximadamente 80 ml). La solución preparada con anterioridad se transfirió al matraz, seguido de la adición de H₂SO₄ concentrado (3 ml). La mezcla resultante se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

- 10 A la mezcla de reacción se añadió NaHCO₃ (4 g) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite. El aceite se purificó mediante columna (5% de MeOH:DCM) para dar éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-4-(S)-ciclohexilbutírico en forma de un aceite marrón.

MH⁺ 242,3

Etapas B: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil).amino]-butírico

- 15 Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-4-(S)-ciclohexil-butírico (5 g, 20 mmol) y 4-formil-5-nitro-2-fenoxipiridina (6 g, 24 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,8 g, 4 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió NaBH(OAc)₃ adicional (7 g, 33 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La solución se vertió después en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó con NaCl acuoso, se secó sobre Mg₂SO₄ y se evaporó hasta un residuo para que se purificó mediante cromatografía de columna (10% EtOAc/Heptano) para dar éster *terc*-butílico de ácido 4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-butírico en forma de un aceite marrón.

MH⁺ 470,2

Etapas C: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-ciclohexil-butírico

- 25 A una solución de *terc*-butílico de ácido 4-(S)-ciclohexil-4-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil).amino]-butírico (4,8 g, 10,2 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió 10% de Pd sobre carbono activado (0,8 g) en N₂. La mezcla resultante se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 2 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MePH se evaporó al vacío para dar éster *terc*-butílico de ácido 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-ciclohexil-butírico en forma de un aceite.

MH⁺ 440,2

Etapas D: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico

- 30 Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 4-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-4-(S)-ciclohexil-butírico (4,3 g, 9,8 mmol) y BrCN (3M en CH₂Cl₂, 3,6 ml) en EtOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna usando 5-10% MeOH/DCM como eluyente para dar éster *terc*-butílico de 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico en forma de un aceite marrón.

MH⁺ 465,0

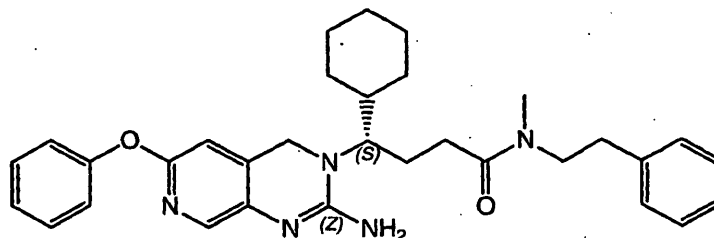
Etapas E: Ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico

- 40 Una solución de éster *terc*-butílico de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (4,5 g, 9,8 mmol) en 30% de TFA:DCM (100 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron al vacío. Al aceite resultante se añadió DCM (300 ml) y NaHCO₃ (0,7 g) en agua (50 ml). A continuación, la solución resultante se ajustó a un pH 6 añadiendo una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite.

- 45 El aceite se volvió a disolver en DCM (100 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de WHO (1 N) en éter dietílico (50 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos y el disolvente se eliminó después al vacío a temperatura ambiente. El sólido resultante se secó además en alto vacío durante 24 horas para dar ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4S-ciclohexil-butírico como su sal HCl correspondiente.

MH⁺ 409,2

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,92-1,31 (m, 6H), 1,49-1,93 (m, 7H), 2,05-2,23 (m, 2H), 3,21-3,23 (m, 1H), 4,36-4,50 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,0 (d, J = 8,15 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,47 Hz, 1H), 7,33 (m 2H), 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 34**4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-N-metil-N-fenetil-butiramida (Compuesto nº 122)**

5

A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,1 g, 0,22 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,0M en DCM, 1,4 ml, 2,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Cuando un alícuota se inactivó en MeOH y la solución resultante se analizó mediante EM-HPLC, todo el ácido de partida había desapareció y sólo se podía detectar el éster metílico. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron después al vacío. Al residuo se añadió DCM (10 ml), seguido de la adición de *N*-metilfenetilamina (0,18 ml, 1,1 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite bruto resultante se purificó mediante HPLC Gilson para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-N-metil-N-fenetilbutiramida como su correspondiente sal TFA.

10

15

La sal de TFA se disolvió en DCM (50 ml) y se basificó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-N-metil-N-fenetil-butiramida en forma de un aceite.

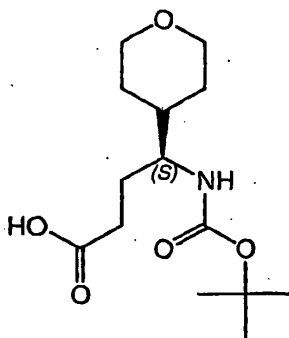
20

El aceite se volvió a disolver en DCM (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de HCl 1N en éter dietílico (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y el disolvente se eliminó después al vacío a temperatura ambiente. El sólido resultante se secó además en alto vacío durante 24 horas para dar 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-N-metil-N-fenetil-butiramida como su sal HCl correspondiente.

MH+ 526.3

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 00,97-1,80 (m, 10H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,23-2,39 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,42-3,64 (m, 3H), 4,10-4,38 (m, 2H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,06-7,4 (m, 12H), 8,02 (d, J = 8,04 Hz, 1H).

25

Ejemplo 35**Ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-tetrahidro-piran-4-il-butírico**

30

ETAPA A

5 A una solución de éster trimetílico de N-benciloxicarbonil-D-fosfonoglicina (6,6 g, 20 mmol) y 1,1,3,3-tetraetilguanidina (3,3 ml, 27 mmol) en THF (50 ml) se añadió, gota a gota, una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 g, 20 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se añadió 5% de HCl (50 ml). A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (porciones de 200 ml y después de 100 ml)). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl acuoso, se secaron con MgSO_4 y se evaporaron. El residuo se cristalizó dos veces en EtOAc y hexano, para dar un sólido blanco.

MH⁺ 306,0

10 **Etapa B**

Una solución del sólido aislado en la Etapa A (4 g, 13 mmol) y R, R-(+)-BPE (1,2-bis(fosfolano)etano)-Rh catalizador (0,08 g) en MeOH (60 ml) se introdujo en un reactor de PArr de presión alta y se sometió a hidrogenación a 2,8 MPa durante tres días.

15 El MeOH se eliminó mediante evaporación y el residuo se purificó en una columna (1:1 hexano: EtOAc) para dar un aceite que se volvió sólido tras reposar durante la noche. MH⁺ 308,1

ETAPA C

20 A una solución del sólido aislado en la Etapa B (4,5 g, 14,5 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaOH 1N (14,5 ml, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El MeOH se evaporó y la solución resultante se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de HCl acuoso diluido, una solución de NaHCO_3 y una solución de NaCl, se secó con MgSO_4 y se evaporó para dar un aceite incoloro.

MH⁺394,1, MH⁻392,0

ETAPA D

25 A una solución enfriada con hielo del aceite aislado en la Etapa C (3,8 g, 13 mmol), sal HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (1,4 g, 15 mmol) y HOBT (2 g, 16 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadió TEA (3,6 ml), seguido de la adición de EDC (3,0 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla de reacción se lavó después con una solución de ácido cítrico, solución de NaHCO_3 y solución de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se evaporó para dar un aceite incoloro. Se usó el aceite bruto sin purificación adicional.

30 MH⁺ 337,1

ETAPA E

35 A una solución enfriada con hielo del aceite aislado en la Etapa D (4,3 g, 13 mmol) en THF (200 ml) se añadió lentamente LAH (solución 1M en THF, 14 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5° C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Lentamente se añadió una solución de NaHSO_4 (1,5 g) en agua (5 ml) para inactivar la reacción. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®. Después se añadió EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de NaCl, se secó con MgSO_4 y se evaporó para dar un aceite. Se usó el aceite bruto sin purificación adicional.

MH⁺ 278,0

ETAPA F

40 A una solución enfriada con hielo de fosfonoacetato de trimetilo (6,4 ml, 13 mol) en THF (200 ml) se añadió NaH al 60% en aceite mineral (1,1 g, 26 mol) en porciones. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta solución se enfrió hasta 0°C de nuevo antes de añadir una solución del aceite aislado en la Etapa E (3,8 g, 13 mmol) en THF (100 ml). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 minutos. Se añadió agua (50 ml) y se evaporó la mayoría del THF. El producto se extrajo en EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con solución de NaCl, se secó con MgSO_4 y se evaporó para dar un residuo. La purificación mediante cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) dio un aceite que se convirtió en un sólido blanco tras reposo.

45 MH⁺ 334,1

ETAPA H

Una solución del sólido aislado en la Etapa G (2,7 g, 8 mmol), 10% de Pd/C (2,7 G), anhídrido Boc (1,83 g, 8 mmol) y 1,4-ciclohexadieno (7,5 ml, 80 mmol) en EtOH (50 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó mediante filtración y el EtOH se evaporó para dar un aceite.

5 MH⁺ 302.2, MH⁺ 202.2 (M-Boc)

ETAPA I

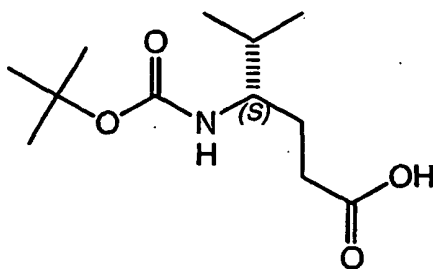
Una solución del aceite aislado en la Etapa H (2,5 g, 8 mmol) en MeOH (20 ml) y NaOH 1N (8,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, el pH se ajustó hasta un pH de aproximadamente 2 mediante la adición de una solución de HCl diluido. El MeOH se eliminó *al vacío* y el producto se extrajo en EtOAc (100 ml). La

10 capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó, para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

MH⁺ 286,1

Ejemplo 36**Ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico**

15 (Smrcina, M., Majer, P., Majerova, E., Guerassina, T.A., Eissenstat, M.A., Tetrahedron, 1997,53 (38), 12867)

**ETAPA A: Éster *tert*-butílico del ácido (R)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)-2-metil-propil-carbámico**

Un matraz de 4 bocas de 5 l (equipado con un agitador mecánico, una entrada para nitrógeno, un termoacoplador y un tapón de vidrio) se cargó con Boc-D-valina (143,6 g, 0,661 mol) y diclorometano (2,8 l). La reacción se refrigeró hasta ~3°C en un baño de hielo y después se añadieron 4-*N,N*- dimetilaminopiridina (124,6 g, 1,02 mol) y ácido de Meldrum (104,8 g, 0,727 mol) a la reacción. A la mezcla de reacción se añadió después 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etilcarbodiimida clorhidrato (EDCI, 139,4 g, 0,727 mol) durante un periodo de cinco minutos y, después, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante 18 horas (durante la noche). La mezcla de reacción se lavó con 5% (p/p) de bisulfato potásico acuoso (4 x 600 ml), se secó (MgSO₄) y la solución se usó directamente en la siguiente etapa sin concentrar ni purificar. Se concentró una pequeña porción y se obtuvieron los siguientes datos analíticos.

EM: m/z= 342 (M-1).

ETAPA B: Éster *tert*-butílico del ácido (S)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil)-2-metil-propil-carbámico

En un matraz de una boca de 5 litros, matraz de cuatro bocas (equipado con un agitador mecánico, una entrada para nitrógeno, un termoacoplador y un tapón de vidrio) se cargó la solución de éster *tert*-butílico del ácido (R)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-carbonil)-2-metil-propil-carbámico en diclorometano preparada en la etapa A anterior, (-3,2 l). La reacción se refrigeró hasta ~3°C en un baño de hielo y se añadió ácido acético (437 g, 7,27 mol). Después, la mezcla de reacción se trató con gránulos de borohidruro sódico (62,5 g, 1,65 mol), que se añadieron en porciones durante 1 hora. Durante la adición, la temperatura de reacción se incrementó hasta ~9°C y se agitó a dicha temperatura 1,5 hora y, después, se dividió en dos porciones. Cada porción se vertió en salmuera (1 l), se agitó (magnéticamente) durante 20 minutos y se repartió. Cada fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 750 ml) y agua destilada (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el producto bruto. El producto bruto se disolvió en heptano-diclorometano (~1: 1) y se cargó en un cartucho de Biotage 150M (2,5 kg de gel de sílice) y después se eluyó con heptano (2 l), 15:85 (14 l), 3:7 (16 l) y 1:1 de acetato de etilo-heptano (l) para dar dos fracciones principales. La primera fracción dio el material deseado contaminado con impurezas minoritarias.

P.f.: 108-112° C

La segunda fracción dio producto adicional, que mostró los siguientes datos analíticos.

P.f.: 115-117° C

EM: $m/z = 328$ (M-1)

ETAPA C: Éster *tert*-butílico de ácido (S)-2-isopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

- 5 En un matraz de una boca de 3 litros (equipado con una barra de agitación magnética y un condensador con una entrada para nitrógeno) se cargó el éster *tert*-butílico del ácido (S)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxano-5-ilmetil)-2-metilpropil-carbámico preparado en la etapa B anterior, (147 g, 0,446 mol) y tolueno (1,4 l). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 4 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto bruto en forma de aceite residual. El producto bruto se disolvió en heptano (-200 ml) y se cargó en una columna Biotage 75 L (800 g de gel de sílice) y se eluyó con hetanos (1 l), 1:9 (7 l) y 1:3 de acetato de etilo-heptano (2 l) para dar el producto en forma de un aceite.

ETAPA D: Ácido (S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico

- 15 En un matraz de una boca de 2 litros (equipado con una barra de agitación magnética y una entrada para nitrógeno) se cargó el éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-isopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico preparado en la etapa C anterior, (77,4 g, 0,341 mol) en acetona (260 ml). A esta solución se añadió hidróxido sódico acuoso 1M (408 ml, 0,408 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La acetona se eliminó *al vacío* y la suspensión acuosa resultante se acidificó con agitación enérgica mediante la adición de bisulfato sódico sólido (55 g, 0,45 mol) y se diluyó a 1 l con agua desionizada. La suspensión se agitó durante 2 horas y el sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua desionizada y se secó en hormo de vacío para dar el producto en forma de un sólido blanco.

P.f.: 107-109° C

EM: $m/z = 267,9$ (M^+Na)

El enantiómero opuesto se preparó de un modo idéntico a partir de Boc-L-Valina y dio los siguientes datos analíticos.

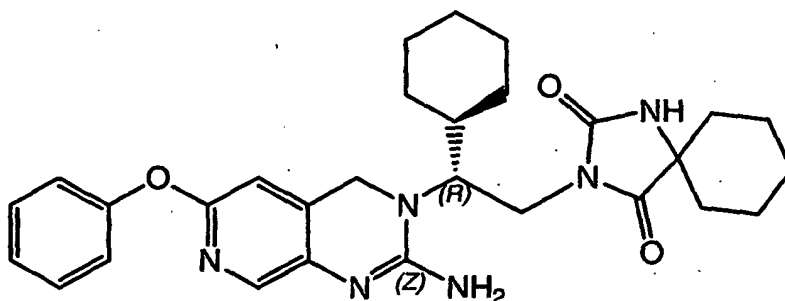
- 25 P.f.: 91-95° C

EM: $m/z = 268,0$ (M + Na)

El ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexilbutírico se puede preparar de un modo similar de acuerdo con el procedimiento indicado en el ejemplo 36 anterior, con la selección y sustitución adecuadas de los materiales de partida y los reactivos.

30 **EJEMPLO 37**

Ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-(R)-ciclohexil-etil]-1,3-diaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona (Compuesto nº 229)



35 **ETAPA A:**

A una solución de Boc-(R)-2-amino-2-ciclohexiletanol (5,42 g, 22,3 mmol), 1,3-diazaespiro[4.5]decano-2,4-diona (3,75 g, 22,3 mmol), trifenilfosfina (8,76 g, 33,4 mmol) en THF (50 ml) y diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió dicarboxilato de di-*tert*-butil acetileno (7,69 g, 33,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante la noche y después la mezcla de reacción se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución resultante se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado tres veces, después una vez con salmuera y después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en columna en gel de sílice con 10:90 a 20:80 de acetato de etilo:heptano) para dar un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional..

$MH^+ = 394,3$

ETAPA B:

A una solución del sólido aislado en la Etapa A en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró para dar un residuo. Se añadió agua (50 ml), seguid de bicarbonato sódico hasta que no se observaron burbujas en la solución. La solución resultante se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

$MH^+ = 294,2$

ETAPA C:

A una solución en agitación del sólido blanco aislado en la Etapa B (1,00 g, 3,4 mmol) se añadió 5-nitro-2-fenoxipiridin-4-aldehído (0,83 g, 3,4 mmol) en diclorometano (50 ml) y tamices moleculares de 4 Å (3,0 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, lentamente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,44 g, 6,80 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

$MH^+ = 522,4$

ETAPA D:

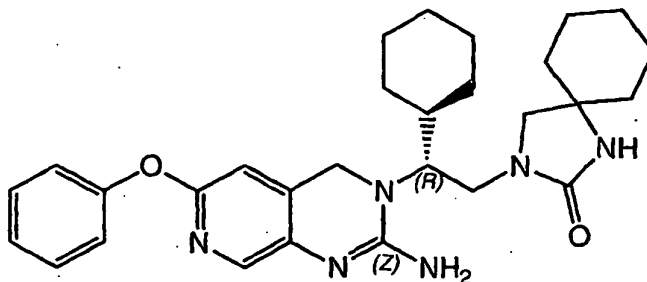
A una solución del sólido amarillo aislado en la Etapa C en una mezcla de disolventes de THF (20 ml) y etanol (50 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 1,03 g). La solución resultante se hidrogenó a 0,07 MPa durante 1 hora y después se filtró. Se añadió bromuro de cianógeno (3M, 2,1 ml, 6,3 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó después HPLC Gilson para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

$MH^+ = 517,4$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 8,71 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,75 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,05-1,95 (m, 21H).

EJEMPLO 38

Ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-(R)-ciclohexil-etil]-1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona (Compuesto nº 135)



A una solución del sólido aislado en el Ejemplo 1, Etapa D (0,60 g, 0,95 mmol) en THF (20 ml) se añadió borano (1,0M, 5,7 ml, 5,7 mmol) en THF. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 horas y después se enfrió y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (6M, 3 ml) y

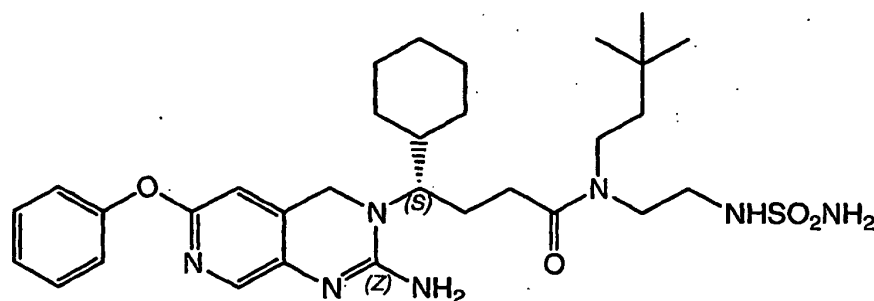
la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se purificó después HPLC Gilson para una sal TFA que se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado dos veces, una vez con salmuera y, después, se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trató con HCl en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal HCl.

$MH^+ = 503,4$.

RMN de 1H (300 MHz, DMSO): 8,7,86 (s, 1H), 6,91-7,86 (m, 6H), 4,84-4,89 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,40-3,80 (m, 5H), 1,00-2,00 (m, 21 H).

EJEMPLO 39

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(2-sulfamido-etil)-butiramida (Compuesto nº 147)



ETAPA A:

A una solución de éster terc-butílico de ácido (2-amino-etil)-carbámico (0,99 g, 6,2 mmol) en metanol (15 ml) se añadió 3,3-dimetilbutaraldehído (0,62 g, 6,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Lentamente se añadió borohidruro sódico (0,23 g, 6,2 mmol) a la solución, que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se extrajo con solución de bicarbonato sódico acuoso saturado dos veces y una vez con salmuera y, después, se secó sobre sulfato magnésico. La solución se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro.

$MH^+ = 245,3$.

ETAPA B:

A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,467 g, 0,97 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,83 ml, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). Después de enfriar la solución resultante hasta 0°C se añadió el aceite aislado en la etapa A (1,42 g, 5,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante tres horas y después se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC Gilson para dar un sólido blanco en forma de una sal TFA.

$MH^+ = 635,5$.

ETAPA C:

A una solución del sólido blanco en forma de sal TFA aislada en la Etapa B (0,46 g, 0,61 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en cloroformo (60 ml). La solución resultante se lavó con una solución de hidróxido sódico (1M) tres veces y una vez con salmuera, después, se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

$MH^+ = 535,5$

ETAPA D:

El sólido blanco aislado en la Etapa C (0,226 g, 0,42 mmol) y sulfamida (0,085 g, 0,88 mmol) se calentaron a reflujo

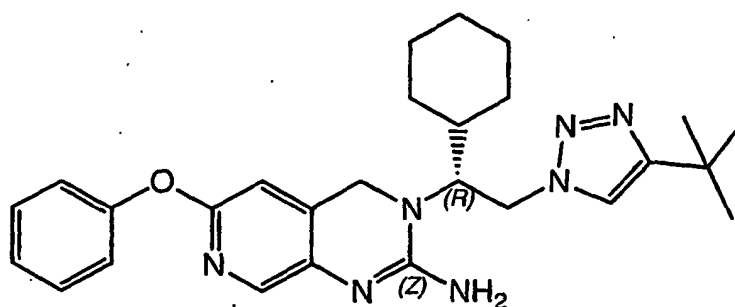
en dioxano (4,0 ml) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró después y el residuo resultante se purificó mediante HPLC Gilson. A la solución purificada en HPLC se añadió una solución de HCl 2M (5 ml). La liofilización dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco en forma de su correspondiente sal HCl.

$MH^+ = 614,4$

- 5 RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 6,96-7,45 (m, 6H), 4,46-4,58 (m, 2H), 3,70-4,10 (m ancho, 3H), 2,90-3,40 (m, 7H), 1,00-2,40 (m, 17H), 0,79 (s, 9H).

EJEMPLO 40

3-[2-(4-*terc*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-1-(*R*)-ciclohexil-etil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-ilamina (Compuesto nº 152)



10

ETAPA A:

A una solución de Boc-(*R*)-2-amino-2-ciclohexiletanol (5,31 g, 21,8 mmol) y trietilamina (6,0 ml, 43,6 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml, 25,7 mmol). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1M tres veces y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

15

$MH^+ = 322,2$

ETAPA B:

El sólido blanco (6,80 g, 21,1 mmol) aislado en la Etapa A y azida sódica (6,88 g, 105,8 mmol) se calentaron a 50°C en DMF durante 5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción. La solución resultante se extrajo con éter dietílico tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces y con salmuera una vez, después se secaron sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

20

$MH^+ = 269,2$

ETAPA C:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el sólido aislado en la Etapa B anterior por el sólido aislado en el Ejemplo 37, Etapa A, dio lugar a la preparación de un aceite incoloro.

25

$MH^+ = 169,2$

ETAPA D:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa C, sustituyendo el sólido aislado en la Etapa C anterior por el sólido aislado en el Ejemplo 37, Etapa B, dio lugar a la preparación de un aceite incoloro.

30

$MH^+ = 397,2$

ETAPA E:

A una solución del aceite incoloro aislado en la Etapa D anterior (0,235 g, 0,59 mmol) y 3,3-dimetil-1-bituno (0,060 g, 0,73 mmol) en etanol (8 ml) y agua (1,5 ml) se añadió ascorbato sódico (0,024 g, 0,12 mmol). Después se añadió

35

sulfato de cobre (0,005 g, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó en oscuridad a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió acetato de etilo (30 ml). La solución resultante se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado dos veces, una vez con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

5 $MH^+ = 479,0$

ETAPA F:

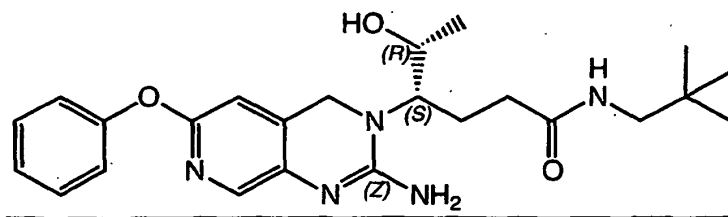
Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa D, sustituyendo el sólido blanco aislado en la Etapa E anterior por el del Ejemplo 37, Etapa C, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente coloreado.

10 $MH^+ = 474,3$

1H -RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,92-7,46 (m, 6H), 4,41-4,80 (m, 5H), 1,10-2,00 (m, 11 H), 1,06 (s, 9H).

EJEMPLO 41

15 (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 4-(S)-(2-mino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-(R)-hidroxi-hexanoico



ETAPA A:

20 A una solución de N-(terc-butiloxycarbonil)-O-bencil-D-treonina (15,55 g, 50,2 mmol), DMAP (11,07 g, 75,39 mmol), y ácido de Meldrum (7,97 g, 55,3 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C se añadió lentamente ECDI (10,60 g, 55,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se extrajo después con solución de ácido clorhídrico (1M) dos veces, una vez con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. El producto resultante se filtró y se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación ni aislamiento.

$MH^+ = 434,2$

ETAPA B:

30 A la solución preparada en la Etapa A, enfriada hasta 0°C, se añadió ácido acético (33,2 g). Después, lentamente se añadió borohidruro sódico (2,75 g, 125,6 mmol) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas. Después, la solución se lavó con agua una vez y con salmuera dos veces, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en tolueno (250 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Después, la solución se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (20-80) para dar (49% de N-(terc-butoxicarbonil)-O-bencil-D-treonina) en forma de un aceite incoloro.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,20-7,40 (m, 5H), 4,35-4,69 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (d, 3H).

ETAPA C:

40 A una solución del aceite incoloro aislado en la Etapa B (7,94 g, 24,9 mmol) en acetona (100 ml) se añadió ácido una solución de hidróxido sódico (1M, 37,3 ml, 37,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La acetona se eliminó después mediante evaporación. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico dos veces, después se acidificó con ácido clorhídrico (1M). La solución resultante se extrajo con cloroformo dos veces. Los extractos de cloroformo combinados se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en columna en

gel de sílice eluida con metanol y diclorometano en 0:100 a 3:97 para dar un aceite incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,20-7,40 (m, 5H), 4,83 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,38 (2H), 1,85 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,20 (d, 3H).

ETAPA D:

- 5 A una solución del aceite incoloro aislado en la Etapa C (1,29 g, 3,82 mmol), neopentilamina (0,67 g, 7,69 mmol) y dietilisopropilamina (2,00 ml, 11,4 mmol) en DMF (30 ml) se añadió HBTU (1,74 g, 4,59 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter dietílico (150 ml). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico (1M) tres veces y una vez con salmuera, después, se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro.

10 $\text{MH}^+ = 407,0$

ETAPA E:

- 15 A una solución del aceite incoloro aislado en la Etapa D (1,35 g, 3,32 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró. Se añadió agua (50 ml), seguida de bicarbonato sódico hasta que no se observaron burbujas en la solución. La solución se extrajo con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo, que se disolvió en etanol (40 ml). Después se añadió paladio sobre carbono (0,67 g, 10%). La mezcla resultante se hidrogenó (0,3 MPa) a 50°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución resultante se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro.

20 $\text{MH}^+ = 217,2$

ETAPA F:

- 25 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa C, sustituyendo el aceite incoloro aislado en la Etapa E anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa B, se obtuvo el producto bruto como residuo. El producto bruto se purificó en columna en gel de sílice eluida con metanol y diclorometano en 0:100 a 10:90 para dar un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 444,9$

ETAPA G:

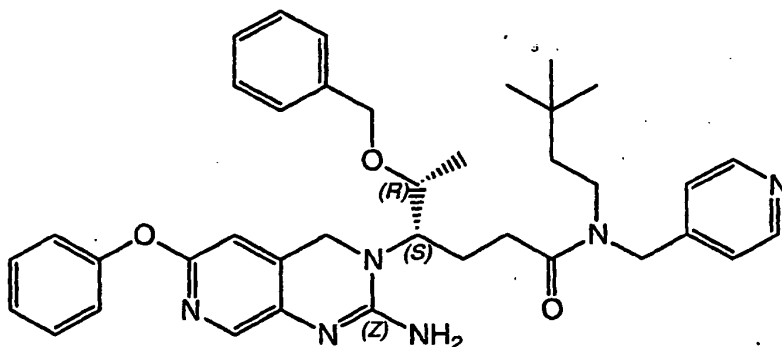
- 30 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa D, sustituyendo el sólido obtenido en la Etapa F anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa C, dio lugar a la preparación del compuesto del título en forma de un sólido ligeramente coloreado.

$\text{MH}^+ = 440,2$

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,05-7,45 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 0,80 (s, 9H).

Ejemplo 42

- 35 **(3,3-dimetil-butil)-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 4-(S)-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-(R)-benciloxi-hexanoico (Compuesto nº 185)**

**ETAPA A:**

5 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 39, Etapa A, sustituyendo 4-piridina-carboxaldehído por t-butil-acetaldehído y 3,3-dimetilbutilamina por éster *terc*-butílico de ácido (2-amino-etil)-carbámico dio lugar a la preparación de un aceite incoloro.

NH⁺=193,2

ETAPA B:

10 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 41, Etapa D, sustituyendo el aceite aislado en la Etapa A anterior por neopentilamina se preparó un aceite incoloro

MH⁺= 512,2

ETAPA C:

15 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el producto de la Etapa B anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa A, se preparó un aceite incoloro

MH⁺= 412,0

ETAPA D:

20 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa C, sustituyendo el producto de la Etapa C anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa B, se preparó un aceite incoloro

MH⁺= 639,9

ETAPA E:

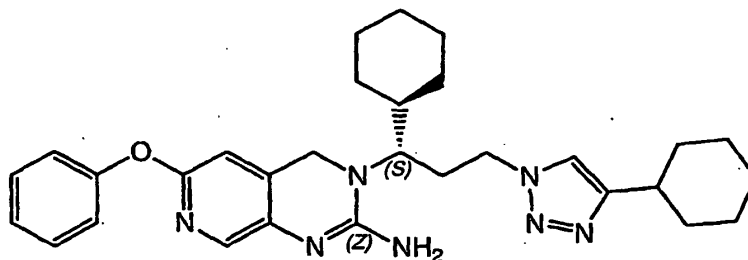
25 Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa D anterior, sustituyendo el producto del Ejemplo 37, Etapa C, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente coloreado.

MH⁺= 635,0

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,90 (m, 2H), 8,36 (s, 2H), 7,8 (m, 3H), 6,90-7,45 (m, 13H), 4,34-4,70 (m, 6H), 3,70 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 7H), 0,79 (s, 9H).

Ejemplo 43

3-[1-(S)-ciclohexil-3-(4-ciclohexil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamina (Compuesto nº 198)

**ETAPA A:**

5 A una solución de Boc-D-ciclohexilglicina (4,25 g, 16,5 mmol) y trietilamina (2,7 ml, 19,8 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de etilo. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Lentamente a la solución se añadió diazometano en éter dietílico recién preparado a partir de N-metil-N-nitrosourea (6,0 g, 58,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante dos horas y después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1N) una vez y con solución de bicarbonato sódico saturado una vez, después, se secó sobre sulfato magnésico.

10 La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido blanco.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,40 (s ancho, 1H), 5,12 (m ancho, 1H), 4,04 (m ancho, 1H), 0,98-1,76 (m, 11 H), 1,43 (s, 9H).

ETAPA B:

15 A una solución del sólido aislado en la Etapa A (4,99 g, 17,6 mmol) en una mezcla de disolvente de THF (100 ml) y agua (10 ml) a 0°C se añadió trifluoroacetato de plata (0,78 ml, 3,5 mmol) en trietilamina (7,3 ml, 52,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en oscuridad durante 4 horas. Después se añadió éter dietílico (100 ml). La solución resultante se extrajo con hidróxido sódico acuoso (1N) tres veces. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con solución de HCl 2N. La solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato magnésico. Después, la solución se

20 filtró y se concentró para dar un sólido ligeramente coloreado.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,63 (s ancho, 1H), 3,74 (m ancho, 1H), 2,57 (m ancho 2H), 0,98-1,76 (m, 11 H), 1,44 (s, 9H).

ETAPA C:

25 A una solución del sólido aislado en la Etapa B (4,54 g, 16,7 mmol) y N-metilmorfolina (2,5 ml, 18,3 mmol) en THF (80 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de etilo (1,7 ml, 18,5 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después se añadió borohidruro sódico (1,90 g, 50,2 mmol), seguido de la adición lenta de metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otra hora y después se añadió acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico (1M) tres veces y una vez con salmuera, después, se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro, que se usó para la siguiente

30 etapa sin más purificación.

$\text{MH}^+ = 258,6$

ETAPA D:

35 A una solución en agitación del aceite aislado en la Etapa C y trietilamina (4,6 ml, 33,2 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,56 ml, 20,1 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Después, la solución se lavó con ácido clorhídrico (1M) tres veces y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un aceite incoloro. El aceite incoloro se disolvió en DMF (40 ml) y se añadió azida sódica (5,34 g, 79,5 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió éter dietílico (300 ml). La solución resultante se lavó tres veces con agua y después se secó sobre sulfato magnésico. La solución se filtró y se concentró para dar

40 un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo y heptano en 0:100 a 10:90, para dar un sólido blanco.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,50 (m ancho, 1H), 3,35 (m, 1H), 1,10-1,85 (m, 15H), 1,41 (s, 9H).

ETAPA E:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el sólido blanco aislado en la Etapa D anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa A, se aisló un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 $MH^+ = 183,5$

ETAPA F:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa C, sustituyendo el aceite aislado en la Etapa E anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa B, se aisló un aceite incoloro

$MH^+ = 411,2$

ETAPA G:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 40, Etapa E, sustituyendo el producto de la Etapa F anterior por el producto del Ejemplo 40, Etapa D y ciclohexilacetileno por 3,3-dimetil-1-butino, 0,53 g (98%) se preparó un aceite ligeramente coloreado.

$MH^+ = 519,3$

ETAPA H:

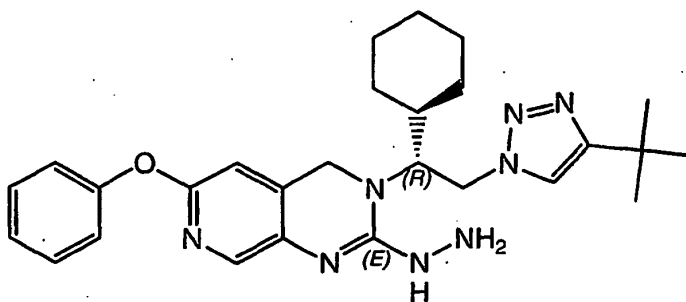
Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa D, sustituyendo el producto de la etapa G anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa C, se preparó el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente coloreado.

$MH^+ = 514,3$.

20 RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 8,14 (s, 2H), 7,87 (m, 1H), 6,91-7,44 (m, 7H), 4,60 (s, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 0,90-2,00 (m, 23H).

Ejemplo 44

{3-[2-(4-*terc*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-1-(*R*)-ciclohexil-etil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-hidrazina (Compuesto nº 245)}



25

ETAPA A:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 4, Etapa E, sustituyendo el producto del ejemplo 4, Etapa B anterior por el producto del Ejemplo 40, Etapa E, se preparó un aceite ligeramente coloreado.

30 $MH^+ = 351,3$

ETAPA B:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el producto de la Etapa A anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa A, se aisló un aceite incoloro y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

ETAPA C:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el producto de la Etapa B anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa B, se preparó un aceite incoloro

MH⁺ = 479,3

ETAPA D:

- 5 A una solución del aceite aislado en la Etapa C (4,97 g, 10,4 mmol) en una mezcla de disolventes de THF (40 ml) y etanol (40 ml) se añadió paladio sobre carbono (10%, 2,0 g). La solución resultante se hidrogenó a 0,07 MPa durante 1 hora y después se filtró y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (50 ml) y se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2,41 g, 13,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después se añadió acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se extrajo tres veces con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo.

MH⁺ = 491,3

ETAPA E:

- 15 A una solución del sólido aislado en la Etapa D (4,58 g, 9,3 mmol) en etanol (50 ml) se añadió hidruro sódico (0,56 g, 60%, 14 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió yodometano (0,87 ml, 14,0 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas y después se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se extrajo tres veces con agua y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo.

- 20 MH⁺ = 505,3

ETAPA F:

- A una solución del sólido aislado en la Etapa D (1,04 g, 2,1 mmol) y perclorato de plata (1,64 g, 7,9 mmol) en etanol (10 ml) se añadió hidrazina (0,50 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche y después se enfrió, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó después HPLC Gilson para dar el compuesto del título como su correspondiente sal TFA.

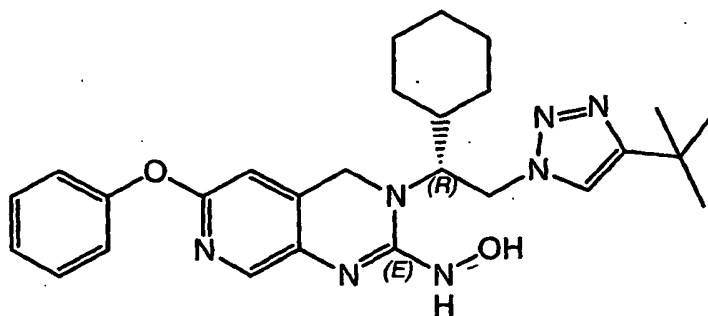
- 25 La sal se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado dos veces y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trató con HCl en éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente coloreado, como su correspondiente sal HCl.

- 30 MH⁺ = 489,3

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,96-7,45 (m, 6H), 4,75 (m, 2H), 4,35-4,60 (m, 3H), 1,10-1,90 (m, 11 H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 45

- 35 **N-{3-[2-(4-*tert*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-1-(*R*)-ciclohexil-etil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il)-hidroxilamina (Compuesto nº 245)**



ETAPA A:

A una solución del producto aislado en el ejemplo 44, Etapa E (0,396 g, 0,78 mmol), carbonato potásico (1,08 g, 7,8 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (0,545 g, 7,8 mmol) en etanol (10 ml) se añadió CPBA (0,406 g, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas y después se enfrió, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó después HPLC Gilson para dar el compuesto del título como su correspondiente sal TFA.

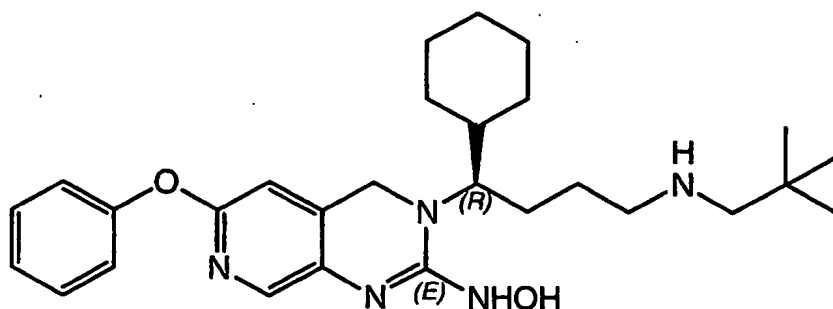
La sal TFA se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con solución de bicarbonato sódico saturado dos veces y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trató con HCl en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, como su correspondiente sal HCl.

$MH^+ = 490,3$

RMN de 1H (300 MHz, DMSO): δ 8,03 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,03-7,50 (m, 6H), 6,95 (s, 1H), 4,70-4,90 (m, 3H), 4,37-4,52 (m, 2H), 1,10-1,90 (m, 11 H), 1,10 (s, 9H).

Ejemplo 46

N-{3-[1-(R)-ciclohexil-4-(2,2-dimetil-propilamino)-butil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-hidroxilamina (Compuesto nº 250)}

**ETAPA A:**

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 41, Etapa D, sustituyendo el ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butírico por el producto del Ejemplo 41, Etapa C, se aisló un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$MH^+ = 355,0$

ETAPA B:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa B, sustituyendo el producto de la Etapa A anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa A, se aisló un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

$MH^+ = 255,0$

ETAPA C:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 37, Etapa C, sustituyendo el producto de la Etapa B anterior por el producto del Ejemplo 37, Etapa B, y aplicando purificación en una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo y heptano en 20:80 a 70-.30 se proporcionó un aceite ligeramente coloreado.

$MH^+ = 483,0$

ETAPA D:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 44, Etapa D sustituyendo el aceite de la Etapa C

anterior por el producto del Ejemplo 44, Etapa C, se preparó un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 495,3.

ETAPA E:

5 A una solución del aceite aislado en la Etapa D (1,99 g, 4,0 mmol) en THF (80 ml) se añadió hidruro de litio-aluminio (2,0M, 8,0 ml, 16,0 mmol) en THF. La solución resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. Después se añadió tartrato sódico potásico tetrahidrato (5 g) cuando la solución estaba caliente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se lavó con agua una vez y con salmuera una vez, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un sólido ligeramente coloreado.

10 MH⁺ = 481,3.

ETAPA F:

15 A una solución del sólido aislado en la Etapa E (1,65 g, 3,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió di-*t*-butildicarbonato (0,90 g, 4,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y heptano en 0: 100 a 50:50 para dar un sólido blanco.

MH⁺ = 581,3

ETAPA G:

Siguiendo el procedimiento como se ha descrito en el Ejemplo 44, Etapa E, sustituyendo el producto de la Etapa F anterior por el producto del Ejemplo 44, Etapa D, se preparó un aceite incoloro

20 MH⁺ = 595,4

ETAPA H:

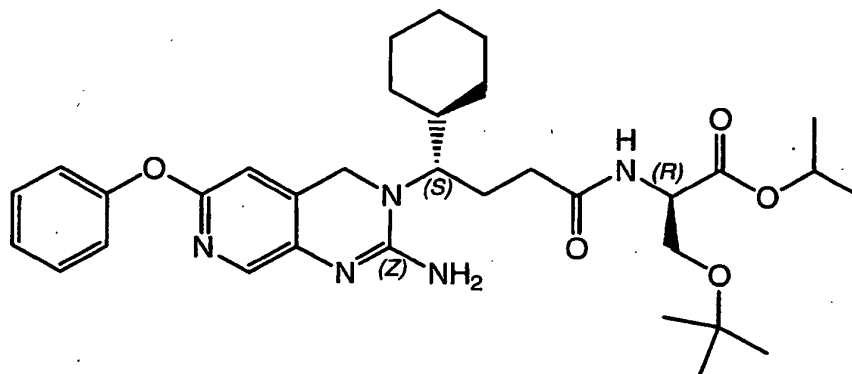
25 A una solución del aceite aislado en la Etapa G (0,67 g, 1,1 mmol), carbonato potásico (1,08 g, 11,3 mmol) e hidroxilamina clorhidrato (0,78 g, 11,2 mmol) en etanol (20 ml) se añadió mCPBA (0,35 g, 3,4 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante 20 horas y después se enfrió, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se añadió TFA (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó después HPLC Gilson para dar el compuesto del título como su correspondiente sal TFA. La sal TFA se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se extrajo con bicarbonato sódico saturado dos veces y una vez con salmuera, después se secó sobre sulfato magnésico. La solución resultante se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se trató con HCl en acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal HCl.

30 MH⁺ = 480,4

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,05-7,45 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 4,41-4,59 (m, 2H), 3,73-3,82 (m, 1H), 2,70-3,00 (m, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,10-1,85 (m, 15H), 0,97 (s, 9H).

35 **Ejemplo 47**

Éster isopropílico de ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-ciclohexil-butilamino]-3-terc-butoxi-propiónico (Compuesto nº 140)

**ETAPA A:**

A una solución N-(benciloxycarbonil)-O-terc-butil-O-serina (4,0 g, 13,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió DCC (1,0M, en DCM, 15 ml), DMAP (0,17 g, 1,3 mmol) y alcohol isopropílico. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un sólido que se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (20% de EtOAc:hepano), para dar un aceite.

MH⁺ 338,0

ETAPA B:

A una solución del aceite aislado en la Etapa A (4,5 g, 13,3 mmol) en etanol (50 ml), se añadió Pd-C (4 g) en N₂, seguido por 1,4-ciclohexadieno (12 ml). La solución resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se concentró al vacío para dar un aceite.

MH⁺ 204,0

ETAPA C:

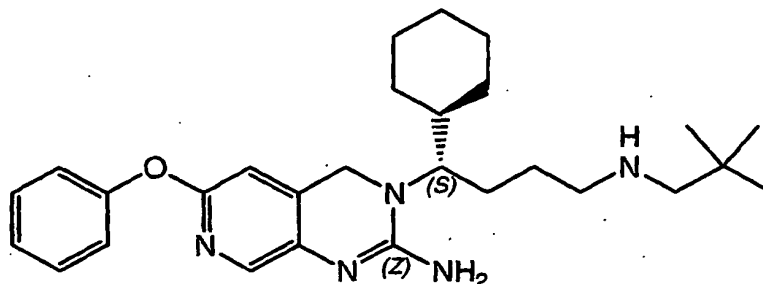
A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,21 g, 0,5 mmol) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,0M en DCM, 2,6 ml, 5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un alícuota de la mezcla de reacción se inactivó en metanol y se analizó mediante EM-HPLC, que indicó que todo el ácido se había convertido en el correspondiente cloruro ácido. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron al vacío. Se añadió DCM (10 ml), seguido del aceite aislado en la Etapa B (0,5 g, 2,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite bruto resultante se purificó mediante HPLC Gilson. La sal TFA purificada se disolvió en DCM (50 ml) y se basificó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se evaporó el vacío para dar un aceite. El aceite resultante se disolvió en DCM (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de HCl 1N en solución éter dietílico (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y el disolvente se eliminó después al vacío a temperatura ambiente. EL sólido resultante se secó después en alto vacío durante 24 horas, para dar el compuesto del título como su sal HCl correspondiente.

MH⁺ 594,5

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,8-1,0 (m, 3H), 1,0-1,2 (m, 2H), 1,07 (s, 9H), 1,16 (t, 6H, J = 6,05 Hz), 1,4 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 6H), 2,0-2,2 (m, 3H), 3,4 (dd, 1H), 3,6 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,57 Hz), 7,15 (t, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,75 (s, 1H),

Ejemplo 48

3-[1-ciclohexil-4-(2,2-dimetil-propilamino)-butil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il-ilamina (Compuesto nº 161)

**ETAPA A:**

- 5 A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,1 g, 0,2 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,0M en DCM, 0,8 ml, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un alícuota de la mezcla de reacción se inactivó en MeOH y se analizó mediante EM-HPLC, que indicó que todo el ácido se había convertido en el correspondiente cloruro ácido. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron al vacío. Se añadió DCM (10 ml), seguido de 2,2-dimetilpropilamina (0,08 ml, 0,6 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite bruto resultante se purificó mediante HPLC Gilson, para dar una sal TFA.
- 10 La sal TFA purificada se disolvió en DCM (35 ml) y se basificó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se evaporó el vacío para dar un residuo.

MH⁺ 478,4**ETAPA B:**

- 15 A una solución del producto aislado en la Etapa A (0,2 g, 0,4 mmol) en THF (1,0 ml) en un tubo de microondas de 8 ml, se añadió LAH (1 M en 1,6 ml) muy lentamente a temperatura ambiente. El tubo se irradió en el microondas a 130°C durante 600 segundos. La reacción se inactivó con MeOH. La purificación mediante HPLC Gilson dio el producto deseado como un sólido.

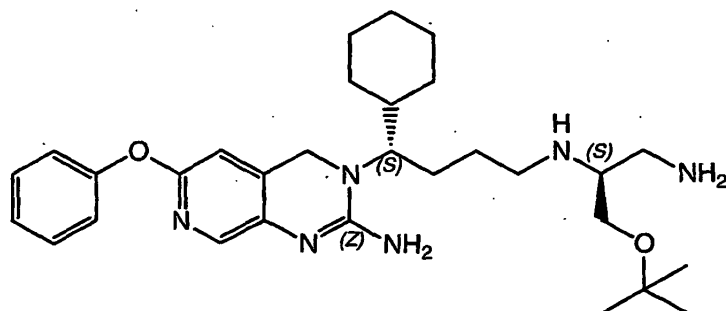
- 20 El procedimiento anterior se repitió nueve veces. Los productos brutos, como sus sales TFA correspondientes, se combinaron y disolvieron en EtOAc (100 ml). La solución resultante se basificó lavando con solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. Se añadió una solución de HCl (1N en éter dietílico, 2,0 eq.) y el disolvente se eliminó al vacío a temperatura ambiente. El sólido se secó después en un liofilizador durante 12 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal HCl.

- 25 MH⁺ 464,20

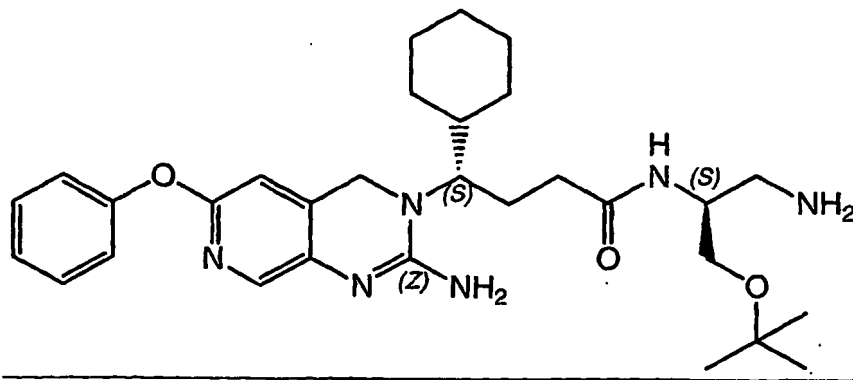
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): 80,95 (s, 9H), 1,1-1,9 (m, 17H), 2,73 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,99 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,12 (t, 1H), 7,30 (t, 2H, J = 7,65 Hz), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 49

- 30 **N²-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-ciclohexil-butil-3-terc-butoxi-propan-1,2-diamina (Compuesto nº 167)]**



5 y N-(2-amino-1-terc-butoximetil-etil)-4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-ciclohexil-butiramida (Compuesto nº 111)



ETAPA A:

10 A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,2 g, 0,45 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,0M en DCM, 2,0 ml, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un alícuota de la mezcla de reacción se inactivó en MeOH y se analizó mediante EM-HPLC, que indicó que todo el ácido se había convertido en el correspondiente cloruro ácido. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron al vacío. Se añadió DCM (10 ml), seguido de la adición de 2-amino-3-terc-butoxi-propionamida (0,45 g, 2,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite bruto resultante se purificó mediante HPLC Gilson, para dar una sal TFA. La sal TFA purificada se disolvió en DCM (50 ml) y se basificó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se evaporó el vacío para dar un residuo.

MH⁺ 551

ETAPA B:

20 A una solución del material aislado en la Etapa A (0,080 g, 0,14 mmol) en THF (20 ml) se añadió el complejo borano-THF (1,0M en THF, 0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con HCl diluido y el producto bruto se purificó mediante HPLC Gilson para dar N²-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-ciclohexil-butil]-3-terc-butoxi-propan-1,2-diamina.

25 MH⁺ 523,3

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,11 (s, 9H), 0,89 (m, 4H), 1,1-1,8 (m, 13H), 3,0 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,89 (m, 5 1H), 4,42 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,98 (d, 2H, J = 7,59 Hz), 7,12 (t, 1H), 7,31 (t, 2H, J = 7,58 Hz), 7,78 (s, 1H)

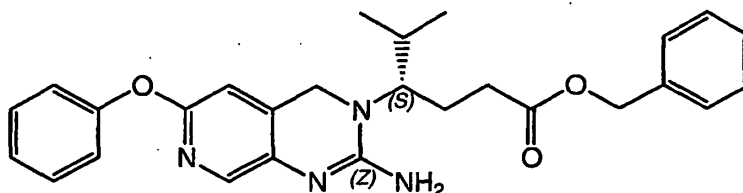
y N-(2-amino-1-terc-butoximetil-etil)-4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-ciclohexil-butiramida

MH⁺ 537,3

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,11 (s, 9H), 0,9-1,9 (m, 17H), 2,9 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,5-3,7 (m, 3H), 4,4 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, 2H, J = 7,62 Hz), 7,12 (t, 1H), 7,31 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 7,89 (s, 1H).

5 Ejemplo 50

Éster bencilico de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-metil-hexanoico (Compuesto nº 231)



10 ETAPA A:

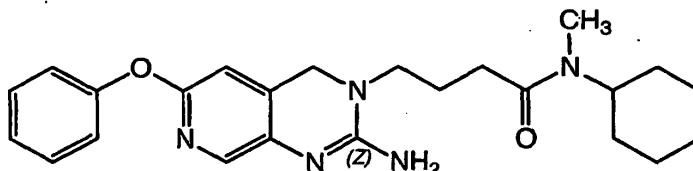
A una solución de ácido 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,1 g, 0,25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM, 0,8 ml, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Un alícuota de la mezcla de reacción se inactivó en MeOH y se analizó mediante EM-HPLC, que indicó que todo el ácido se había convertido en el correspondiente cloruro ácido. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron al vacío. Se añadió DCM (10 ml), seguido de alcohol bencilico (0,089 ml, 0,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite, que se purificó mediante HPLC Gilson para dar el compuesto del título en forma de un sólido, como su correspondiente sal TFA.

MH⁺ 459,3

20 RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,85 (d, 3H, J = 6,65 Hz), 0,97 (d, 3H, J = 6,57 Hz), 1,83-2,15 (m, 3H), 2,27 (t, 2H, J = 6,80 Hz), 3,6 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,9 (d, 2H, J = 3,5 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,19-7,32 (m, 7H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 51

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-butiramida (Compuesto nº 196)



25

ETAPA A:

30 A una solución enfriada con hielo de ácido 4-benciloxicarbonilamino-butírico (2,8 g, 3 mmol), N-metilo, N-ciclohexilamina (2,1 ml, 14 mmol) y HOBT (2,4 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió TEA (3,3 ml), seguido de la adición de 1,3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (EDC, 3,5 g, 18 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución resultante se acidificó añadiendo una solución de ácido cítrico y después se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna

(10-50%. EtOAc:heptano) para dar un sólido blanco.

MH⁺ 333,0

ETAPA B:

- 5 A una solución del sólido aislado en la Etapa A (3,6 g, 11 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió 1,5 g de 10% de paladio sobre carbono activado en N₂. La mezcla resultante se sometió a hidrogenación a 0,3 MPa durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el MeOH se evaporó al vacío para dar un aceite.

MH⁺199,1

ETAPA C:

- 10 Una solución del aceite aislado en la Etapa B (0,6 g, 3 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0,65 ml, 2,6 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)₃ (0,85 g, 4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y después se vertió en EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl acuoso, se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50-100%. EtOAc:heptano) para dar un residuo.

MH⁺ 427,09

ETAPA D:

A una solución del producto de la Etapa C (1,1 g, 2,5 mmol) en metanol (20 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono activado (0,2 g) en N₂. La mezcla resultante se sometió a hidrogenación a 0,03 MPa durante 1,5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el metanol se evaporó al vacío para dar un aceite.

MH⁺ 397,13

ETAPA E:

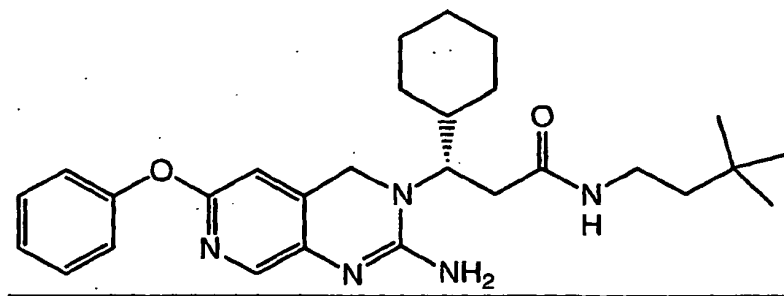
- 20 A una solución del aceite aislado en la Etapa D (1,0 g, 2,5 mmol) se añadió BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0,9 ml) en EtOAc (30 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se evaporó al vacío. El aceite resultante bruto se purificó después HPLC Gilson para dar la correspondiente sal TFA. La sal TFA purificada se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se basificó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo base resultante se disolvió en EtOAc (5 ml), después se añadió HCl (1N en solución éter dietílico, 1,5 ml). El disolvente se eliminó al vacío a temperatura ambiente. El sólido resultante se secó después en un liofilizador durante 12 horas para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, como su correspondiente sal HCl.

MH⁺ 422,0

- 30 RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,1-2,0 (m, 12H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,7 (d, 3H, J = 22 Hz), 3,4 (m, 2H), 3,56 (m, 0,4x1 H), 4,2 (m, 0,6x1 H), 4,63 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,0 (d, 2H, J = 7,69 Hz), 7,13 (t, 1H, J = 7,43 Hz), 7,32 (t, 2H, J = 8,05 Hz); 7,77 (s, 1H).

Ejemplo 52

- 35 **3-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-(S)-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida Sal clorhidrato (Compuesto nº 202)**



Etapa A: Éster terc-butílico de ácido 3-ciclohexil-acrílico

A una suspensión de NaH (60% en aceite, 1,8 g, 45 mmol) en tolueno (200 ml) a 0°C se añadió *t*-butil-P,P-dimetilfosfonato (8,8 ml, 44,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante una hora adicional, después se calentó hasta 40°C. A la solución se añadió ciclohexilcarboxaldehído (5,4 ml, 45 mmol) y la mezcla resultante se agitó 2 horas a 40°C. La reacción se inactivó con NH₄Cl(s) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (20%. EtOAc/heptano) para dar un residuo.

Etapa B: Éster terc-butilico del ácido 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino-3-ciclohexil-propiónico]

A una solución a N-bencil-(+)-metil-bencilamina (8,5 ml, 40,4 mmol) en THF (100 ml) se enfrió hasta 0°C, después se añadió *n*-butil-litio (16 ml, [2,5M], 40,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, después, gota a gota, se añadió una solución de éster terc-butilico de ácido 3-ciclohexil-acrílico (7,71 g, 36,7 mmol) en THF (20 ml) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a -78°C. La reacción se inactivó con NH₄Cl(s) y se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10%-70%. EtOAc:heptano) para dar un residuo.

Etapa C: Ácido 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino-3-ciclohexil-propiónico]

A una solución de éster terc-butilico de ácido 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino-3-ciclohexil-propiónico] (13,7 g, 32,5 mmol) en diclorometano (65 ml) a 0°C se añadió lentamente (en 30 minutos) ácido trifluoroacético (65 ml). La mezcla de reacción se agitó después durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a azeotropismo (·3 x 50 ml, tolueno) para dar un residuo.

Etapa D: 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida]

Una mezcla de 3,3-dimetilbutilamina (0,6 ml; 4,2 mmol), ácido 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-3-ciclohexil-propiónico (1,83 g, 3,8 mmol), HBTU (2,2 g, 5,7 mmol), DIPEA (1,5 ml, 8,6 mmol) y DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico (100 ml) y el producto deseado se extrajo en acetato de etilo (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (10%. EtOAc/heptano) para dar un residuo.

Etapa E: 3-amino-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida]

En una botella de Parr, 10% de Pd/C (0,8 g) se enfrió hasta -78°C, seguido de la adición de una solución de 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida (0,8 g, 1,78 mmol) en acetato de etilo (10 ml), etanol (100 ml) y metanol (20 ml). La mezcla resultante se sometió a atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 horas. El hidrógeno se purgó con nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró (papel de filtro de fibra de vidrio) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo.

ETAPA F: 3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-3-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-propionamida]

Una mezcla de 3-amino-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida (0,57 g, 2,24 mmol), 5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (0,57 g, 2,35 mmol) y dicloroetano (100 ml) se agitó durante 12 horas. Después se añadió triacetoborohidruro sódico (1,09 g, 5,15 mmol) y la mezcla resultante se agitó 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió solución de hidróxido sódico ([0,1 N], 100 ml), la capa orgánica se separó, se trató con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó al presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (10%-40% acetato de etilo/heptano) para dar un residuo.

Etapa G: 3-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida]

En una botella de Parr, 10% de Pd/C (0,42 g) se añadió y se enfrió hasta -78°C, después se añadió una solución de 3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-3-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino] propionamida (0,42 g, 0,87 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y etanol (20 ml). La mezcla resultante se sometió a atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3,5 horas. El hidrógeno se purgó con nitrógeno, después la mezcla de reacción se filtró (papel de filtro de fibra de vidrio) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un residuo.

Etapa H: 3-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-(S)-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida sal clorhidrato]

A una solución de 3-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida (0,38 g, 0,84 mmol) y alcohol isopropílico (1 ml), se añadió bromuro de cianógeno (0,5 ml, [3M] en diclorometano) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después a 70°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cromatografía en

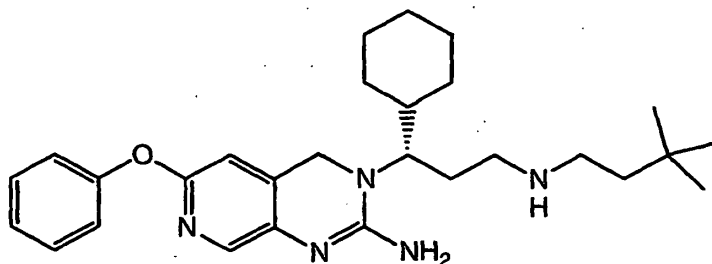
columna (columna de amina) y el soluto deseado se trató con HCl 1N para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco, como su sal clorhidrato correspondiente.

CLEM 478,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,09 (s, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,25 (d, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 4,7-4,55 (m, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 3,05 (m, 2 H), 2,8-2,6 (m, 2 H), 1,85-1,65 (m, 6 H), 1,32-1,05 (m, 7 H), 0,88 (s, 9 H)

Ejemplo 53

3-[1(S)-ciclohexil-3-(3,3-dimetil-butilamino)-propil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il-ilamina sal clorhidrato (Compuesto nº 215)



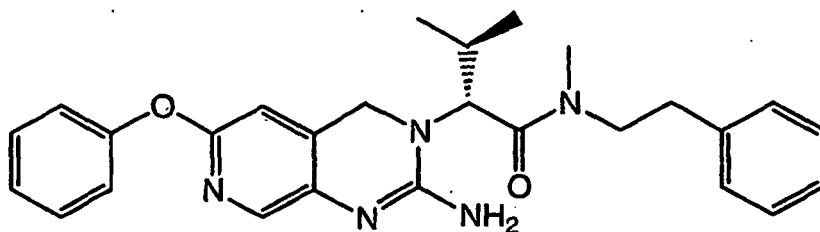
3-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-ciclohexil-N-(3,3-dimetil-butil)-propionamida (0,75 g, 1,57 mmol) se introdujo con DBALH ([1 M En THF], 12 ml) en un tubo microondas y se sometió a microondas durante 1200 segundos (300 vatios, 130°C). Después, a la mezcla de reacción se añadió solución de Rochelle y éter dietílico. La capa orgánica se separó y se secó con MgSO₄, después se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía de fase inversa, después se añadió HCl 1N (2 ml) al eluyente y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un cristal ámbar, como su sal clorhidrato correspondiente.

CLEM 464,2 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ = 7,9 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,99 (s, 1 H), 4,7-4,5 (m, 2 H), 4,0 (m, 1 H), 3,12-3,0 (m, 8 H), 2,3-2,0 (m, 4 H), 1,80-1,5 (m, 12 H), 1,4- 1,2 (m, 6 H), 0,95 (s, 9 H)

Ejemplo 54

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida Sal clorhidrato (enantiómero R) (Compuesto nº 221)



Etapas A: Éster terc-butílico del ácido [2-metil-1(metil-fenetil-carbamoyl)-propil]carbámico

Una mezcla de N-metil-fenetil-amina (2,2 ml, 15,3 mmol), ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (3,33 g, 15,3 mmol), HBTU (8,7 g, 22,95 mmol), DIPEA (6,1 ml, 33,7 mmol) y DMF (75 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla resultante se añadió bicarbonato sódico (400 ml) y el producto deseado se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y

se concentraron a presión reducida para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (50%. EtOAc/heptano) para dar un residuo.

Etapas B: 2-amino-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida

Lentamente, se añadió éster terc-butílico de ácido [2-metil-1-(metil-fenetil-carbamoil)-propil]carbámico (3,79 g, 11,3 mmol) en ácido clorhídrico en alcohol isopropílico ([5M], 25 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con una solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna (10-50% de EtOAc/heptano) para dar un residuo.

Etapas C: 3-N-dimetil-2-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-fenetil-butiramida

Una mezcla de 2-amino-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida (1,5 g, 6,48 mmol), 5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (1,5 g, 6,1 mmol), diclorometano (75 ml) y THF (75 ml) se agitó durante 5 horas. Después se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (3,0 g, 14,25 mmol) y la mezcla resultante se agitó 16 horas. Se añadió una solución de hidróxido sódico ([0,1 N], 100 ml), se separó la capa orgánica, se trató con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó para dar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna (10%-40% acetato de etilo/heptano) para dar un residuo.

Etapas D: 2-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida

Una solución de 3,N-dimetil-N-[(5-nitro-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-N-fenetil-butiramida (2,1 g, 1,38 mmol), 10% de Pd sobre carbono (2 g), etanol (75 ml) y acetato de etilo (75 ml) se agitaron en atmósfera de hidrógeno (0,34 MPa). Tras 2 horas se evacuó el hidrógeno y el bote se purgó con nitrógeno. La mezcla resultante se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un sólido.

Etapas E: 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida Sal clorhidrato

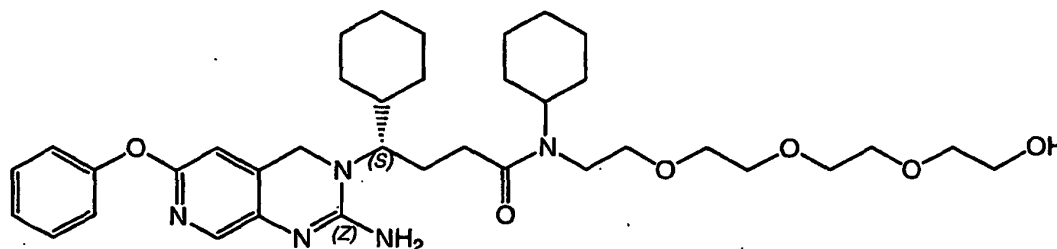
A una solución de 2-[(5-amino-2-fenoxi-piridin-4-ilmetil)-amino]-3,N-dimetil-N-fenetil-butiramida (1,69 g, 3,9 mmol) y alcohol isopropílico (10 ml), se añadió bromuro de cianógeno en diclorometano (1,3 ml, [3M]) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó para dar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante cromatografía de fase inversa. El disolvente se evaporó de las fracciones deseadas y el soluto se trató con HCl 1N para dar el compuesto del título en forma de un sólido, como su sal clorhidrato correspondiente.

CLEM 458,3 [M+H]⁺

RMN de ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ = 8,09 (s, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,2 (m, 7 H), 6,9 (s, 1 H), 4,9 (m, 1 H), 4,5 (m, 2 H), 3,5 (m, 1 H), 3,6 (m, 1 H), 3,1 (s, 3 H), 2,95-2,85 (m, 4 H), 2,5 (m, 1 H), 1,05-0,8 (m, 6 H)

Ejemplo 55

4-(2-amino-6-fenoxi-4H-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-4-(S)-N-diciclohexil-N-(2-{2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-butiramida (Compuesto nº 176)



ETAPA A:

Una solución de cloruro de 2,4-dinitro-bencenosulfonilo (2,66 g, 10 mmol), ciclohexilamina (1,14 ml, 10mmol) y DIPEA (3,5 ml, 20 mol) se suspendió en THF (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. Después, el disolvente se eliminó al vacío, el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (heptanos: EtOAc)

para dar un residuo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,1-1,4 (m, 4H), 1,5-1,9 (m, 6H), 3,3-3,5 (m, 1H), 5,3 (d, 1H), 8,4 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,7 (s, 1H).

ETAPA B:

- 5 El producto de la etapa A (1,88 g, 5,7 mmol), 2{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}etanol (1,48 ml, 8,6 mmol), trifenilfosfina (2,25 g, 8,6 mmol) y DIAD (1,69 ml, 8,6 mmol) se suspendieron en THF (25 ml) a 0°C en N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se suspendió en EtOAc y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Tras la eliminación del disolvente al vacío, el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (heptano:EtOAc) para dar un residuo.

10 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-1,9 (m, 9H), 2,15 (s, 1H), 3,5-3,8 (m, 17H), 8,35 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,54 (d, 1H).

ETAPA C:

- 15 El producto de la etapa B (0,70 g, 1,4 mmol), ácido mercaptoacético (0,125 ml, 1,82 mmol) y trietilamina (0,39 ml, 2,8 mmol) se suspendieron en DCM (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con HCl 1N y la mezcla resultante se lavó con DCM. La capa acuosa se basificó con NaOH 3N y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se eliminó al vacío para dar un residuo.

MH⁺ 276,0

20 ETAPA D:

- El material de la etapa C (0,50 g, 1,81 mmol), ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexil-butírico (0,52 g, 1,81 mmol), HOBT (293 mg, 2,2 mmol), EDCI (422 mg, 2,2 mmol) y DIEA (472 μl , 2,7 mmol) se suspendieron en DCM (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se suspendió en DCM (10 ml). A la mezcla resultante se añadió después TFA (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo.

- 30 MH⁺ 443,0

ETAPA E:

- A una solución del material de la Etapa D (0,40 g, 0,90 mmol) en DCM (15 ml) se añadió 5-nitro-3-fenoxipiridin-4-carbaldehído (0,22 g, 0,90 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,29 g, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (heptano: EtOAc) para dar un residuo.

MH⁺ 671,4

40 ETAPA F:

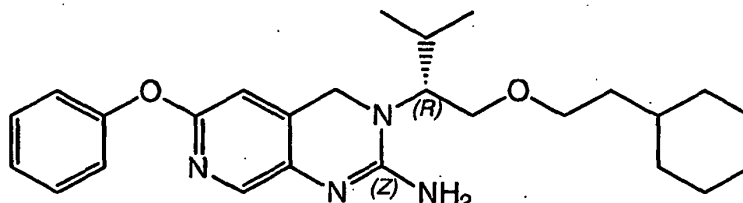
- El material de la Etapa E (0,155 g, 0,23 mmol) se suspendió en etanol (5 ml) y se añadió 10% de Pd/C (50 mg)- La reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante tres horas. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador recogido se lavó con etanol. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió etanol (5 ml) al residuo. Se añadió bromuro de cianógeno en DCM (3M, 0,115 ml, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante dos horas. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y se purificó en HPLC Gilson de fase inversa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo.

MH⁺ 666,0

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,8-1,9 (m, 21 H), 2,0-2,4 (m, 4H), 2,6-2,8 (m, 2H), 3,3-3,8 (m, 15H), 4,0-4,4 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,3-7,5 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,5 (d, 2H).

Ejemplo 56

3-[1-ciclohexil-etoximetil-(R)-(2-metil-propil)]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il-ilamina (Compuesto nº 232)



ETAPA A:

N-(*tert*-butoxicarbonil)-O-valinol (1,0 g, 4,9 mmol) y (2-bromo-etil)-ciclohexano (1,53 ml, 9,8 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml). Se añadió hidróxido sódico triturado (0,55 g, 9,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el material bruto, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

MH^+ 314,0

ETAPA B:

El producto de la Etapa A (1,8 g, 5,8 mmol) se suspendió en DCM (10 ml) y después se añadió TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y después el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

MH^+ 214,0

ETAPA C:

A una solución del aceite de la Etapa B (1,2 g, 5,6 mmol) en DCM (15 ml) se añadió 5-nitro-3-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (1,1 g, 4,5 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,4 g, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (heptanos:EtOAc) para dar un residuo.

MH^+ 442,2

ETAPA D:

El material de la Etapa C (0,45 g, 1,1 mmol) se suspendió en etanol (8 ml) y después se añadió 10% de Pd/C (100 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante tres horas. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con etanol. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió etanol (5 ml) al residuo.

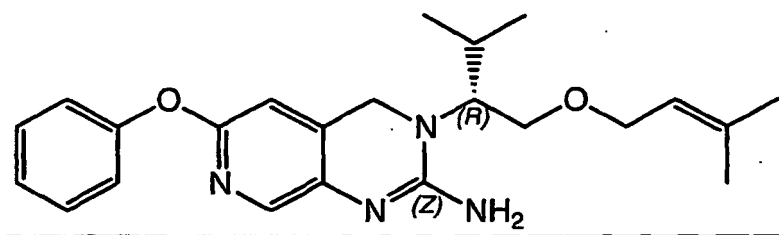
Se añadió bromuro de cianógeno en DCM (3M, 0,50 ml, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante dos horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC de Gilson de fase inversa. Después, el residuo se basificó con una solución de NaHCO_3 acuoso saturado antes de añadir HCl para dar el compuesto del título, en forma de un polvo blanco, como su correspondiente sal HCl.

MH⁺ 437,0

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,7-0,9 (d, 6H), 1,0-1,7 (m, 13H), 2,1-2,3 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,6 (s, 2H), 3,9-4,0 (m, 1H), 4,3-4,4 (d, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,9-7,0 (d, 2H), 7,1-7,15 (m, 1H), 7,25-7,3 (m, 2H), 7,9 (s, 1H), 8,2 (s, 2H), 11,2 (s, 1H).

5 Ejemplo 57

3-[2-metil-1-(3-metil-but-2-eniloximetil)-propil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamina
(Compuesto nº 233)



10 ETAPA A:

N-(*tert*-butoxicarbonil)-O-valinol (1,1 g, 5,4 mmol) y 1-bromo-3-metil-but-2-eno (1,26 ml, 10,8 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml). Se añadió hidróxido sódico triturado (0,61 g, 10,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo, que se pasó a la siguiente etapa sin posterior purificación.

MNa⁺ 294,1

ETAPA B:

El producto de la etapa A (1,05 g, 3,9 mmol) se suspendió en ácido fórmico (7 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo, que se pasó a la siguiente etapa sin posterior purificación.

MH⁺ 172,2

ETAPA C:

A una solución del aceite de la Etapa B (0,45 g, 2,6 mmol) en DCM (15 ml) se añadió 5-nitro-3-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (0,64 g, 2,6 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase normal (heptano: EtOAc) para dar un residuo.

MH⁺ 400,2

ETAPA D:

El material de la Etapa C (0,30 g, 0,75 mmol) se suspendió en metanol (8 ml) y después se añadió Zn (196 mg). Se añadió cloruro amónico (241 mg, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado recogido se lavó con metanol. El metanol se eliminó al vacío. El material bruto resultante se suspendió en acetato de etilo y la solución se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el material resultante se suspendió en etanol (5 ml). Se añadió bromuro de cianógeno en DCM (3M, 0,40 ml, 1,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante dos horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó

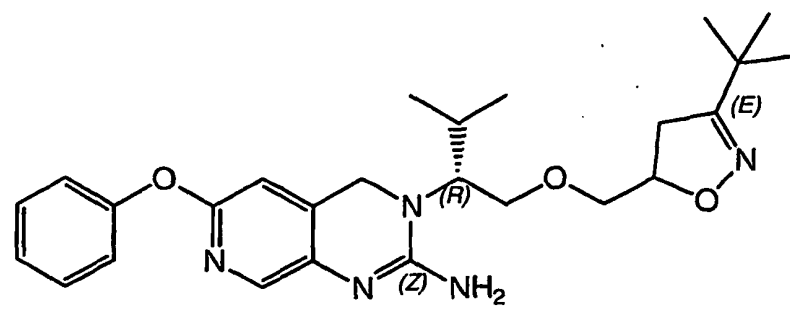
mediante HPLC Gilson de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un polvo, como su correspondiente sal TFA.

MH⁺ 395,2

5 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,75 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 2,0-2,1 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 3H), 3,8-3,95 (m, 3H), 4,3 (s, 2H), 5,1-5,25 (t, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (d, 2H), 7,1-7,2 (t, 1H), 7,3-7,4 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 12,8 (s, 1H).

Ejemplo 58

3-[1-(3-terc-butil-4.5-dihidro-isoxazol-5-ilmetoximetil)-2-metil-propil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-ilamina



10

ETAPA A:

15 2,2-dimetil-propionaldehído (2,17 ml, 20 mmol) se suspendió en agua (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. a la mezcla resultante se añadieron NH₂OHHCl (2,1 g, 30 mmol) y carbonato sódico (3,2 g, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. Se añadió acetato de etilo y la solución orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,1 (s, 9H), 7,48 (s, 1H).

ETAPA B:

20 El producto de la Etapa A (1,8 g, 17,8 mmol) se suspendió en DMF (10 ml) y se añadió NCS (2,6 g, 19,6 mmol). Se observó exotermia. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar un residuo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,2 (s, 9H), 8,25 (s, 1H).

ETAPA C:

30 N(terc-butoxicarbonil)-O-valinol (2,38 g, 11,7 mmol) y 3-bromo-propeno (2,02 ml, 23,4 mmol) se suspendieron en DMF (10 ml). Se añadió hidróxido sódico triturado (1,3 g, 23,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar un residuo, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

MH⁺ 244,2

ETAPA D:

35 El material de la Etapa C (0,81 g, 3,34 mmol) y el material de la etapa B (0,54 g, 4,0 mmol) se suspendieron en

EtOAc (40 ml). Se añadió trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol) en EtOAc (20 ml) durante 45 minutos. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió acetato de etilo y la solución resultante se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y después se concentraron al vacío para dar un residuo.

5 MNa^+ 365,0

ETAPA E:

El producto de la Etapa D (0,90 g, 2,6 mmol) se suspendió en DCM (5 ml) y después se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió después acetato de etilo y la solución resultante se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La solución resultante se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

MH^+ 243,0

ETAPA F:

15 A una solución del material de la Etapa E (0,55 g, 2,3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió 5-nitro-3-fenoxi-piridin-4-carbaldehído (0,55 g, 2,3 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,72 g, 3,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío para dar el material bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (heptanos:EtOAc) para dar un residuo.

MH^+ 471,2

ETAPA G:

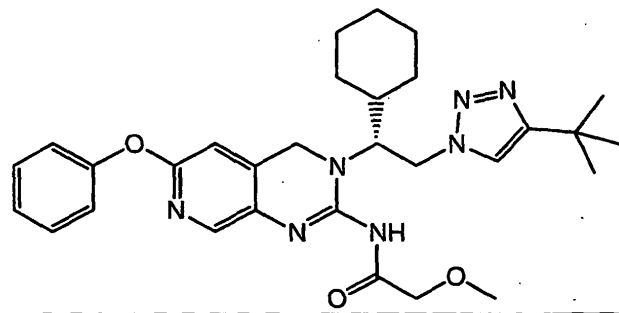
25 El material de la Etapa F (0,60 g, 1,28 mmol) se suspendió en metanol (8 ml) y después se añadió Zn (0,33 mg, 5,12 mmol). A continuación se añadió cloruro amónico (0,41 mg, 7,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos recogidos se lavaron con metanol. El etanol se eliminó al vacío, para dar un material bruto, que se suspendió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió etanol (5 ml). Se añadió bromuro de cianógeno en DCM (3M, 0,64 ml, 1,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante dos horas. La reacción se inactivó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de Gilson de fase inversa. Después, el material resultante se basificó con una solución de NaHCO_3 acuoso saturado antes de añadir HCl para dar el compuesto del título, en forma de un polvo blanco, como su correspondiente sal HCl.

MH^+ 466,14

35 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 0,85 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,1 (s, 9H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 1H), 2,85-3,0 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,0-4,1 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (d, 2H), 7,2 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 10 7,85 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 59

40 **N-{3-[2-(-4-terc-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-1-(S)-ciclohexil-etil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]-2-metoxi-acetamida (Compuesto nº 247)}**



ETAPA A:

El compuesto nº 152 (0,115 g, 0,24 mmol) se preparó, por ejemplo, como se ha descrito en el ejemplo 44 anterior, se suspendió en DCM (5 ml) y, después, se añadió trietilamina (34 µl, 0,24 mmol). Se añadió cloruro de metoxiacetilo (22 µl, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó usando cromatografía de fase normal (heptanos:EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco.

MH⁺ 546,5

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃); δ 1,2 (s, 9H), 1,3-2,0 (m, 11H), 3,4 (s, 3H), 3,7-4,1 (m, 4H), 4,2-4,7 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,9-7,2 (m, 3H), 7,25-7,4 (m, 3H), 7,6 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

Otros compuestos de la presente invención se prepararon de forma similar de acuerdo con los procedimientos y esquemas descritos en el presente documento, seleccionando y sustituyendo reactivos y materiales de partida adecuadamente sustituidos.

Ejemplo 60: ENSAYO BACE FS1 (% Inhibición y Ki)

En este ensayo se usaron los reactivos siguientes: acetato sódico, PEG8000 (Sigma), DMSO, HEPES, sustrato FS1 [R(AedensE)EEVNLDAEFK-(DabcyIK)R], β-secretasa (BACE) (Panvera) t placas de 96 pocillos (HE microplate, Molecular Devices).

En este ensayo se prepararon los siguientes tampones de ensayo: (1) tampón de ensayo enzimático (acetato sódico 0,05 M, pH 5, 0,1 % PEG8000 (p/v)), (2) tampón de ensayo de sustrato (acetato sódico 0,05 M, pH5), y (3) vehículo compuesto (30% de DMSO en HEPES 50mM, pH 7,4).

La solución madre del sustrato FS1 se preparó en DMSO como una solución de 10 mg/ml. La solución de trabajo del sustrato FS1 se preparó diluyendo la solución madre de 10 mg/ml con tampón de ensayo del sustrato hasta una concentración final de 300 µg/ml. La solución de trabajo de β-secretasa (BACE) se preparó diluyendo una solución madre de 0,83 mg/ml de BACE con tampón de ensayo enzimático hasta una concentración final de 4 µg/ml.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO hasta 10 mM. Los compuestos se diluyeron además en vehículo hasta varias concentraciones en el intervalo de 405 µM a 4,05 µM (13,5 x concentración final del compuesto en la placa de detección selectiva).

El procedimiento de detección selectiva para este ensayo fue el siguiente: 15 µl de la solución de trabajo de BACE se pipetearon en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Después, a cada pocillo se introdujo mediante pipeta 2 µl del compuesto de prueba a la concentración seleccionada. A continuación, el compuesto de prueba y BACE se mezclaron con un pipeteador y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, a cada pocillo se añadieron 10 µl de la solución de trabajo del sustrato FS1. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente.

A continuación se midió la fluorescencia de cada pocillo en un LJM analyst (Ex 360nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el blanco fue el siguiente: 15 µl del tampón de ensayo se pipetearon en cada pocillo para usar como control blanco. Después, a cada pocillo se añadieron 2 µl de vehículo y 10 µl de la solución de trabajo del sustrato FS1. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia se midió en un LJM analyst (Ex 360nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el control positivo fue el siguiente: 15 µl de la solución de trabajo BACE se pipetearon en cada pocillo para usar como control positivo. Después, a cada pocillo se introdujo mediante pipeta 2 µl del vehículo. A continuación, el vehículo y BACE se mezclaron con un pipeteador y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después, a cada pocillo se añadieron 10 µl de la solución de trabajo del sustrato FS1. Después, las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, la fluorescencia (FI) se midió en un LJM analyst (Ex 360nm/Em 530 nm).

Para los compuestos de prueba se determinó el % de inhibición a cada concentración del siguiente modo:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{FI(\text{compuesto}) - FI(\text{control negativo})}{FI(\text{control positivo}) - FI(\text{control negativo})}$$

$$[FI(\text{control positivo}) - FI(\text{control negativo})]$$

Los valores de % de inhibición inferiores al 30% fueron indistinguibles del control y se indican como $\leq 30\%$ en la Tabla 18, a continuación.

5 Para los compuestos de prueba, medidos a múltiples concentraciones, los valores de T_0 y T_{60} medidos se usaron para calcular un valor de CI_{50} usando el Graphpad Software (o PIR). La inhibición K_i se determinó del siguiente modo: Para cada concentración del compuesto y el control positivo, la tasa de escisión del sustrato (V_i , en la que i = concentración del compuesto en μM) se determinó como Δ Fluorescencia/ Δ tiempo (min). Las tasas de escisión (V_i) se representaron como una función de la concentración del inhibidor en μM [I]. La K_i se determinó a continuación ajustando la siguiente ecuación al gráfico de [I] vs V_i

$$Y = aV_{max} / (50 + 24 * (1 + X/K_i)),$$

10

en la que 50= concentración del sustrato (μM) y 24 = K_m del sustrato (μM).

Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60 anterior y los resultados se indican en la Tabla 19 siguiente.

Tabla 19: % de Inhibición (FS)

Nº ID	% de Inhibición			K_i (μM)
	a 3 μM	a 1 μM	a 0,3 μM	
1	110	102	75	0,166
2	124	102	70	0,091
3	139	132	130	0,018
4	132	127	113	0,035
5	138	131	125	0,025
6	138	139	122	0,021
7	134	136	136	0,010
8	138, 130	129, 115	106, 121	0,027, 0,016
10	114	80	55	0,207
11	120	78	47	0,124
12	95	63	30	0,503
13	87	63	30	0,517
14	108	66	11	0,241
15	110	94	68	0,129
16	80	51	12	1,09
17	86	61	4	0,222
18	128	121	119	0,017
19	104	103	88	0,055
20	104	102	97	0,013
21	97	83	51	0,074
22	93	61	0	0,173

(CONT)				
23	103	86	32	0,151
24	103	71	40	0,234
25	55	17	-22	
26	124	124	110	0,022
27	110	96	16	0,193
28	128	124	116	0,017
29	119	115	93	0,031
30	117	106	91	0,097
31	125	125	129	0,008
32	109	101	79	0,020
33	113	112	114	0,005
34	115	106	96	0,032
35	80	24	17	
36	114	112	114	0,021
37	114	111	112	0,012
38	115	110	112	0,009
39	115	110	112	0,013
40	67	38	22	
41	66	39	10	
42	105	82	75	
43	115	107	110	0,016
44	105	88	61	0,148
45	110	91	82	0,127
46	52	31	7	
47	115	109	109	0,072
48	116	107	73	0,036
49	102	60	10	
50	112	100	68	0,058
51	118	118	114	0,014
52	118	118	107	0,009

Ejemplo 61: ENSAYO DE INHIBICIÓN CEREP BACE

Este ensayo se realizó mediante CEREP (Ref. catálogo 761-B, en referencia al PNT N° 1C131; ERMOLIEFF, J., LOY, J.A., KOELSCH, G. y TANG, J., Proteolytic activation of recombinant pro-memapsin 2 (pro- β -secretasa) studied with new fluorogenic substrates, Biochemistry, (2000) Vol. 39, pág. 12450).

Más específicamente, el ensayo, realizado a 50 µl en una placa de 96 pocillos, evaluó el efecto del compuesto de prueba sobre la actividad de la BACE-1 humana cuantificada midiendo la formación de Mca-S-E-V-N-L-NH₂ de Mca-S-E-V-N-L-D-A-E-P-R-K(Dnp)-R-R-NH₂, usando una enzima recombinante.

- 5 El compuesto de prueba, compuesto de referencia o agua (control) se añadieron a un tampón que contenía acetato sódico 0,09M (pH 4,5) y 0,25 µg de BACE-1. A continuación se comprobó la interferencia del compuesto en el procedimiento de detección fluorimétrica debido a la autofluorescencia, mediante mediciones a las longitudes de onda definidas para evaluar la actividad enzimática. Después, la reacción se inició añadiendo 7,5 µM del sustrato Mca-S-E-V-N-L-D-A-E-F-R-K(Dnp)-R-R-NH₂ y la mezcla se incubó durante 60 minutos a 37°C. Para la medición
- 10 basal control no se usó el sustrato en la mezcla de reacción. Inmediatamente después de la incubación se midió la intensidad de la fluorescencia emitida por el producto de reacción Mca-S-E-V-N-L-NH₂ a λ_{ex} = 320 nm y λ_{em} = 405 nm usando un lector de microplacas (Ultra. Tecan). El compuesto inhibidor de referencia estándar fue OM99-2, que se estudió en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva de inhibición a partir de la cual se calculó su valor CI₅₀.
- 15 Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 61 anterior y los resultados, presentados como porcentaje de inhibición de la actividad control, se indican en la Tabla 20 a continuación. Si un compuesto se analizó más de una vez, cada resultado se indica en la Tabla siguiente separado por comas.

Tabla 20

Nº ID	% Inhibición a 0,3 µM	% Inhibición a 1,0 µM	% Inhibición a 10,0 µM	CI ₅₀ (µM)
7	91,95,100			0,14, 0,15
53	95			0,14
54	97			0,17
56	93			0,075
58	57			0,27
60	91			0,10
61	81			0,24
62	65			0,25
63	94			0,19
65	91			0,11
66	96			0,26
69	57			0,34
70	66			0,26
75	90 a 1 µM			0,24
77	78			0,33
78	91			0,19
79	88			0,15
80	97			0,17
83	99 a 1 µM			0,09
84	100			0,10
86	99			0,12

(CONT)				
87	84			0,096
88	98			0,10
89	41			
90	99			0,14
91	70			0,34
92	100			0,16
93	94			0,11
94	97,70			0,20
95	86			0,21
96	88			0,24
97	96			0,11
98	72			0,15
99	59			
100	93			0,11
101	43			0,32
102	55			0,46
103	96			0,082
104	100			
105	99			
106	6			
107	87			
108	94			0,14
109	95			0,12
110		90		0,062
111		100		0,11
112		100		
114		100		
115		80		0,23
116		54		0,63
117		98		
118		97		
119		63		
120		23,27		

(CONT)				
121		50		
122		97		
135		52		0,20
136		98		0,19
137		101		0,17
138		8		0,31
139		94		0,20
140		98		0,15
141		98		0,12
142		90		0,20
143		65		1,20
144		81		0,82
145		99		0,057
146		100		0,072
147		100		0,18
148		32		
149		66		0,74
150		95		0,17
151		98		0,15
152		99		0,088
153		45		
154		102		0,11
155		100		0,084
156		102		0,10
157		101		
158		102		0,13
159		102		0,11
160		101		0,066
161		94		0,20
162		99		0,09
163		40		
164		82		0,22
165		34		

(CONT)				
166		85		0,20
167		82		0,52
168		101		
169		17		
170		48		0,83
171		77		0,27
172		99		0,17
173		92		0,13
174		100		0,086
175		93		0,097
176		101		0,14
177		80		0,32
178		10		
179		100		0,081
180		99		0,091
181		96		0,085
182		100		0,089
183		70		0,58
184		45		2,30
185		85		0,27
186		81		0,19
187		99		0,044
188		89		
189		99		0,14
190		86		0,19
191		24		
192		101		0,073
193		60		0,054
194		94		
195		96		
196		34		
197		37		
198		95		0,14

(CONT)				
199		100		0,086
200		50,53		0,78, 0,76
202		88,73		0,22, 0,22
204		100		0,077
205		81		0,29
206		91,90		0,18, 0,12
208		98		0,13
209		93		0,12
210		98		0,12
211		88		
212		99		0,076
213		88		0,24
214		57,53		0,93, 1,00
216		96,95		0,087, 0,12
218		1		
219		64		0,64
220		12		
221		52		0,98
222		24		
223		13		
224		100		0,082
225		96		0,11
227			99	
228			99	
229		78		0,39
231		97		0,13
232		99		0,11
233		52		0,88
234		94		0,18
235		59		0,61
236		92		0,18
237		87		0,27
238		72		0,54

(CONT)				
239		34		
240		25		
241		20		
245			29	
246			94	
247		3		
248		20		
249		1		
250				

Ejemplo 62: Estudios in vivo

Los compuestos de la presente invención pueden analizarse adicionalmente para determinar su eficacia para el tratamiento de trastornos mediados por la enzima BACE, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, analizando los compuestos en un ensayo *in vivo*, por ejemplo como se divulga en

Sirinathsinghji, D. J. S. (Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, Neuroscience Research Centre, Essex, UK.), Transgenic mouse models of Alzheimer's disease, Biochemical Society Transactions (1998), 26(3), pp504-508;

Van Leuven, F. (Experimental Genetics Group, Center for Human Genetics, Flemish Institute for Biotechnology (VIB), K.U.Leuven, Louvain, Belg.), Single and multiple transgenic mice as models for Alzheimer's disease, Progress in Neurobiology (Oxford) (2000), 61 (3), pp. 305-312;

Hsiao, K.; Chapman, P.; Nilsen, S.; Eckman, C.; Harigaya, Y.; Younkin, S.; Yang, F.; Cole, G. (Dep. Neurology, Univ. Minnesota, Minneapolis, MN, USA), Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice, Science (Washington, D. C.) (1996), 274(5284), pp. 99-102 (Tg2576 mice);

Oddo, S.; Caccamo, A.; Shepherd, J. D.; Murphy, M. P.; Golde, T. E.; Kaye, R.; Metherate, R.; Mattson, M. P.; Akbari, Y.; LaFerla, F. M. (Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, Irvine, CA, USA), Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: Intracellular A β and synaptic dysfunction, Neuron (2003), 39(3), pp. 409-421 (APP Triple Transgenic Mice);

Ruberti, F.; Capsoni, S.; Comparini, A.; Di Daniel, E.; Franzot, J.; Gonfloni, S.; Rossi, G.; Berardi, N.; Cattaneo, A. (Neuroscience Program, International School for Advanced Studies (SISSA), Trieste, Italy), Phenotypic knockout of nerve growth factor in adult transgenic mice reveals severe deficits in basal forebrain cholinergic neurons, cell death in the spleen, and skeletal muscle dystrophy, Journal of Neuroscience (2000), 20(7), pp. 2589-2601 (AD11 mice);

Games, D.; Adams, D.; Alessandrini, R.; Barbour, R.; Berthelette, P.; Blackwell, C.; Carr, T.; Clemens, J.; Donaldson, T.; et al. (Athena Neurosciences, Inc., South San Francisco, CA, USA), Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloidprecursor protein, Nature (London) (1995), 373(6514), pp523-7 (V717F mice);

Neve, R. L.; Boyce, F. M.; McPhie, D. L.; Greenan, J.; Oster-Granite, M. L. (Dep. Genetics, Harvard Medical School and McLean Hospital, Belmont, MA, USA), Transgenic mice expressing APP-C100 in the brain, Neurobiology of Aging (1996), 17(2), pp. 191-203 (APP-C100 mice);

y/o como se divulga en la patente de EE.UU. 5.811 .633; la patente de EE.UU. 5.877.399; la patente de EE.UU. 5.672.805; la patente de EE.UU. 5.720.936; la patente de EE.UU. 5.612.486; la patente de EE.UU. 5.580.003; la patente de EE.UU. 5.850.003; la patente de EE.UU. 5.387.742; la patente de EE.UU. 5.877.015; la patente de EE.UU. 5.811 .633; la patente de EE.UU. 6.037.521; la patente de EE.UU. 6.184.435; la patente de EE.UU. 6.187.922; la patente de EE.UU. 6.211.428; y la patente de EE.UU. 6.340.783.

Ejemplo 63: Ensayos en seres humanos

Los compuestos de la presente invención pueden analizarse adicionalmente para determinar su eficacia en el tratamiento de trastornos mediados por la enzima BACE, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, analizando los compuestos en seres humanos, por ejemplo como se divulga en

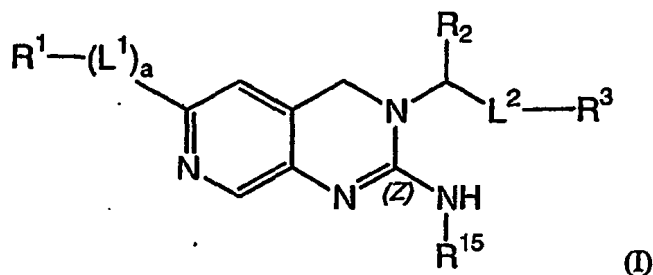
- 5 Lins, H.; Wichart, I.; Bancher, C.; Wallesch, C.-W.; Jellinger, K. A.; Roesler, N. (Department of Neurology, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg, Germany), Immunoreactivities of amyloid β peptide(1-42) and total 't protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus, *Journal of Neural Transmission* (2004), 111 (3), pp. 273-280;
- 10 Lewczuk, P.; Esselmann, H.; Otto, M.; Maler, J. M.; Henkel, A. W.; Henkel, M. K.; Eikenberg, O.; Antz, C.; Krause, W.R.; Reulbach, U.; Kornhuber, J.; Wiltfang, J. (Department of Psychiatry and Psychotherapy, Molecular Neurobiology Lab, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany), Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau, *Neurobiology of Aging* (2004), 25(3), pp. 273-281;
- 15 Olsson, A.; Hoglund, K.; Sjogren, M.; Andreasen, N.; Minthon, L.; Lannfelt, L.; Buerger, K.; Moller, H.-J.; Hampel, H.; Davidsson, P.; Blennow, K. (Sahlgrenska University Hospital, Experimental Neuroscience Section, Institute of Clinical Neuroscience, Goteborg University, Moelndal, Sweden), Measurement of (X- and β -secretase cleaved amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid from Alzheimer patients, *Experimental Neurology* (2003), 183(1), pp. 74-80;
- 20 Wahlund, L.-O.; Blennow, K. (Karolinska Institute, Section of Geriatric Medicine, Department of Clinical Neuroscience and Family Medicine, Huddinge University Hospital, Stockholm, Sweden), Cerebrospinal fluid biomarkers for disease stage and intensity in cognitively impaired patients, *Neuroscience Letters* (2003), 339(2), pp. 99-102;
- 25 El Mouedden, M., Vandermeeren, M., Meert, T., Mercken, M. (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Division of Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, Beerse, Belg.), Development of a specific ELISA for the quantitative study of amino-terminally truncated beta-amyloid peptides. *Journal of Neuroscience Methods* (2005), 145(1-2), pp. 97-105;
- Vanderstichele, H., Van Kerschaver, E., Hesse, C., Davidsson, P., Buyse, M.-A., Andreasen, N., Minthon, L., Wallin, A., Blennow, K., Vanmechelen, E., (Innogenetics NV, Ghent, Belg.), Standardization of measurement of β -amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid and plasma, *Amyloid* (2000), 7(4), pp. 245-258;
- 30 y/o Schoonenboom, N.S., Mulder, C., Van Kamp, G. J., Mehta, S. P., Scheltens, P., Blankenstein, M. A., Mehta, P. D., Amyloid β 38,40, and 42 species in cerebrospinal fluid: More of the same?, *Annals of Neurology* (2005), 58 (1), pp. 139-142.

Ejemplo 64

- 35 Como forma de realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto n° 103, preparado como en el Ejemplo 28 anterior, se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



5 en la que

a es un número entero de 0 a 1;

L¹ se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y NR⁰-; en el que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-₄;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

10 en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁-₄, alquilo C₁-₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁-₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁-₄, alcoxi C₁-₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

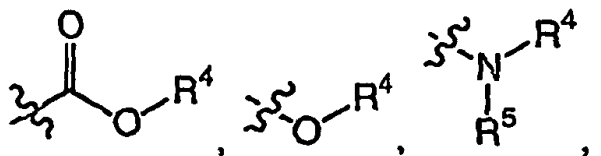
15 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-₈, alcoxi C₁-₈, alquilo C₁-₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-₆ sustituido con amino, alquilo C₁-₄-O-alquilo C₁-₄, -alquilo C₁-₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁-₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁-₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁-₄-heterocicloalquilo;

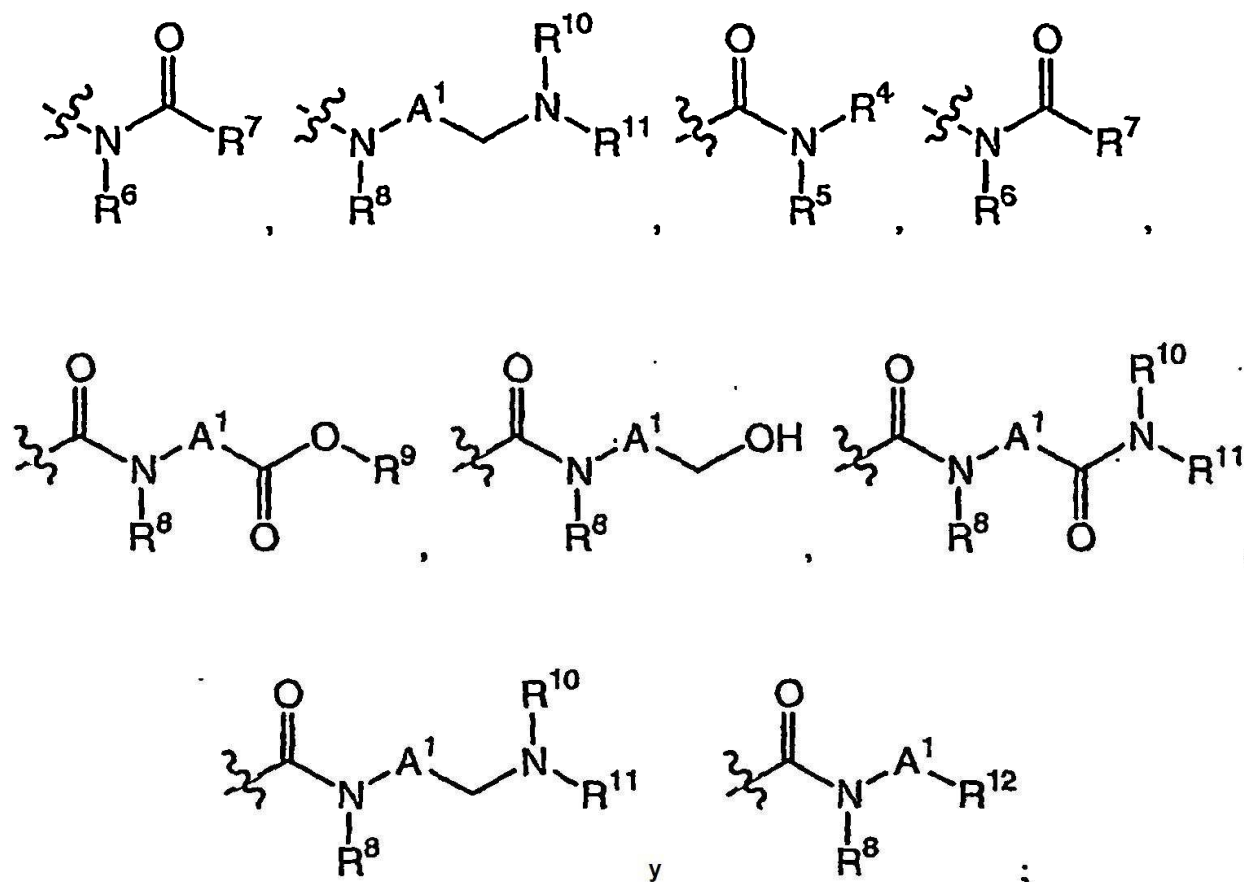
20 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁-₄, alcoxi C₁-₄, -C(O)-(alcoxi C₁-₄), alquilo C₁-₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁-₄, alcoxi C₁-₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L² se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)ᵇ-;

b es un número entero de 0 a 4;

25 R³ se selecciona del grupo que consiste en





5 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -alquenilo C₂₋₈, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilocicloalquilo C₁₋₄, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH;

en el que R^L, R^A y R^B, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, t-butoxicarbonilo- y aralquilo;

10 en el que el alquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alcoxi C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^AR^B, -NR^L-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y NR^L-SO₂-NR^AR^B; en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en oxo, flúor, cloro, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

20 como alternativa, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene a menos un átomo de nitrógeno y, además, que contiene, opcionalmente, de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está saturado, parcialmente insaturado o aromático;

25 en el que anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄-CO₂H, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), cicloalquilo C₄₋₈, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en el que el sustituyente fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilo

C₁₋₄ halogenado;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y espiro-heterociclilo;

en el que grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^CR^D)₂, -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^CR^D)₂, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^CR^D), alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^CR^D)₂, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

en el que R^C y R^D, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;

como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros; en el que el heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos oxo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

A¹ es -alquilo C₁₋₆; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-N R^ER^F, -S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-O-aralquilo, -alquilo C₁₋₄-guanidino, -alquilo C₁₋₄-CO₂R^E y -alquilo C₁₋₄-C(O)-alquilo C₁₋₄;

en el que R^E y R^F, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluor, cloro, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1]dioxol-4-ilmetilo-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^GR^H, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1-dihidropiridil), α-ciclodextrinilo, β-ciclodextrinilo y γ-ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄

sustituido con hidroxilo, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, -alquilo C₁₋₄-NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, ácido C₂₋₆dialcanoico y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-R^J;

en el que R^J y R^K, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)-C-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, -C(O)O-alquilo C₁₋₆ y -C(O)-alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄;

y en la que

“arilo” es un anillo aromático completamente conjugado;

“cicloalquilo” es cualquier sistema de anillo de tres a dieciséis miembros, estable, monocíclico, bicíclico, policíclico, en puente o unido en espiro, saturado.

“heteroarilo” es cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve o diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; en el que dicho grupo heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros o dicho grupo heteroarilo bicíclico de nueve o diez miembros puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable; y

“heterocicloalquilo” es cualquier estructura de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado de cinco o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillo bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que opcionalmente contiene de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, N y S; en el que dicho grupo heterocicloalquilo de cinco a siete miembros o dicho grupo heterocicloalquilo de nueve a diez miembros puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de modo que el resultado sea una estructura estable;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

a es un número entero de 0 a 1;

L¹ es -O-;

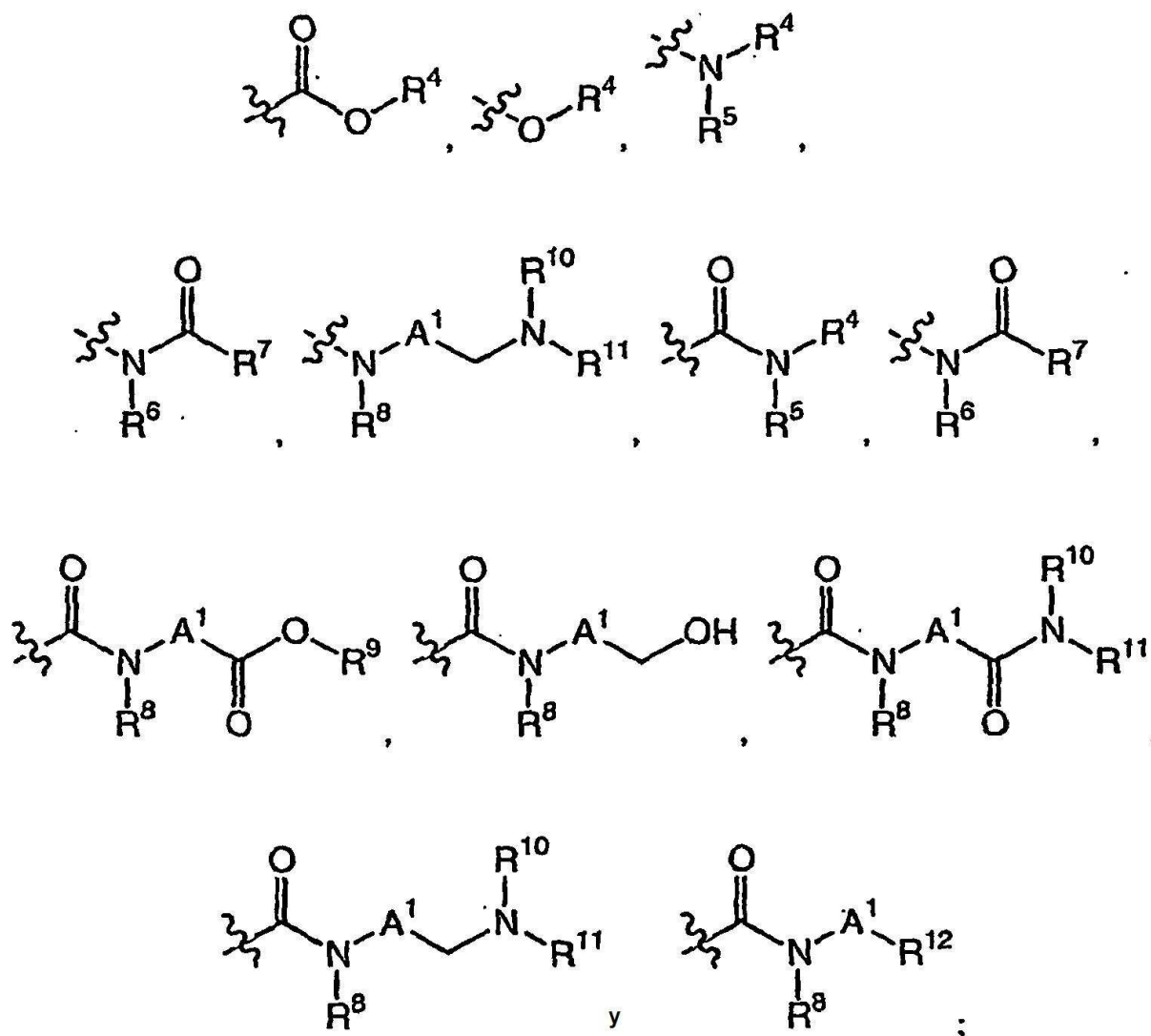
R¹ se selecciona del grupo compuesto por fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciclohexilo, (*S*)-ciclohexilo, (*R*)-ciclohexilo, isopropilo, (*S*)-isopropilo, (*R*)-isopropilo, (*S*)-isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(*S*)-(1-(*R*)-hidroxi-etilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-isopropiloxi-etilo), 1-(*S*)-(1-(*R*)-benciloxi-etilo), (*S*)-(2-benciloxi-etilo), 4-tetrahidropiranilo, (*S*)-4-tetrahidropiranilo y (*S*)-4-tetrahidropiranilo-metilo.

5 L^2 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_b-$;

en el que b es un número entero de 0 a 3;

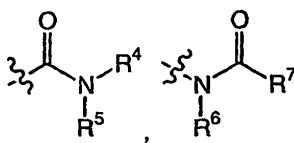
R^3 se selecciona del grupo que consiste en



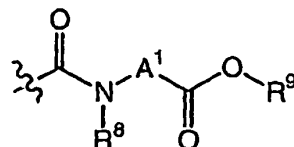
10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, *n*-propilo, isobutilo, *t*-butilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-benciloxi-etilo), 1-(3-hidroxi-*n*-propilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-*t*-butoxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-*n*-butilo), 1-(3-metil-buten-2-ilo), 1-(2-propen-2-ilo), ciclohexilo, ciclohexilo-metilo, ciclohexilo-etilo; bencilo, 5-(3-*t*-butil-isoxazolil)-metilo, 5-(3-ciclohexil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo, 5-(3-*t*-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo, 5-(2-(2,2-dimetil-*n*-propil)-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo y 4-(1-ciclohexilmetil-1,2,3-triazolil)-metilo;

15 R^5 se selecciona del grupo que consiste 1-(2-etoxicarbonil-etilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-carboxi-etilo), 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-*t*-butoxicarbonilamino-etilo), 1-(1,1-dimetil-2-hidroxi-etilo), 1-(2-*t*-butoxi-etilo), 1-(2-amino-etilo), 1-(2-dimetilamino-etilo), 1-(2-aminosulfonilamino-etilo), 1-(1-(*R*)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(*S*)-metil-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(*R*)-isopropil-2-hidroxi-etilo), isopropilo, 1-(3-etoxi-*n*-propilo), 2-(1,3-dihidroxi-*n*-propilo), 1-(2,2-dimetil-*n*-propilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-*n*-propilo), isobutilo, 1-(4-carboxi-*n*-butilo), 3-*n*-pentilo, isobutilo, *t*-butilo, 1-(3,3-dimetil-*n*-butilo), ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, 4-ciano-ciclohexilo, 4-(5-(1,2,3,4-tetrazolil))-ciclohexilo, 4-etoxi-carbonil-ciclohexilo,

- cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxi-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), trans-(4-carboxi-ciclohexilo), 4-fluorobencil, fenil-etilo, 1-(3-fenil-n-propilo), ciclopropil-metilo, ciclopentil-metilo, 2-adamantilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil)-metilo, 2-imidazolil-metilo, 2-(1-metil-4,5-dicloro-imidazolil)-metilo, 2-piridil-metilo, 3-piridil-metilo, 4-piridil-metilo, 4-piridil-etilo, 3-(1,2,4-triazolil)-metilo, 1-(2-(1-pirrolidinil)-etilo), 4-imidazolil-metilo, 2-(1-metil-imidazolilo), 2-(1-metil-imidazolil)-metilo, 2-furil-metilo, 2-(*R*)-tetrahidrofuril-metilo, 2-tienil-metilo, 3-tienil-metilo, 3-(1,1-dioxo-tetrahidro-tienilo), 2-tiazolil-metilo, 5-tiazolil-metilo, 1-(2-(4-morfolinil)-etilo), 1-(3-(4-morfolinil)-n-propilo), 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidinilo), 5-(2,2-dimetil-1-dioxanilo), -CH((*R*)-isopropil)-CH₂OH, 2-(*S*)-(1-hidroxi-3-t-butoxi-n-propilo), 1-(*R*)-(1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazolil))-2-t-butoxi)-etilo, 1-(1-(5-(*R*)-1,2,3,4-tetrazolil)-2-t-butoxi)-etilo y -CH₂CH₂O-CH₂CH₂OCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH;
- 10 Como alternativa, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 4-morfolinilo, 1-(2-(*S*)-hidroximetil-pirrolidinilo), 1-(2-(*R*)-hidroximetil-pirrolidinilo), 1-(2-(*S*)-carboxi-pirrolidinilo), 1-(2-(*S*)-carboxi-octahidroindolilo), 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-(3,3-dimetil-n-propilo)-1,3-triazolilo), 1-(4-ciclohexil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-hidroximetil-1,2,3-triazolilo), 1-(4-(2-piridilo)-1,2,3-triazolilo), 1-(4-metil-piperazinilo), 1-(4-fenil-piperidinilo), 1-(4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-piperidinilo), 1-(2-(*S*)-carboximetil-piperidinilo) y 1-(2-(*S*)-carboxi-piperidinilo).
- 15 R⁶ es hidrógeno;
- R⁷ se selecciona del grupo constituido por ciclohexilo y t-butoxi;
- como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros seleccionado del grupo que consiste en 3-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona) y 1-(1,3-diaza-espiro[4.5]decan-2,4-diona);
- 20 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclohexilo;
- A¹ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH(CH₂-OH)-, -CH((*R*)-CH₂-OH)-, -CH((*S*)-CH₂-OH)-, -CH(CH₂-O-t-butilo)-, -CH((*R*)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((*S*)-CH₂-t-butilo)-, -CH(CH₂-O-bencilo)-, -CH((*S*)-CH₂-O-bencilo)-, -CH((*R*)-CH₂-O-bencilo)-, -CH(bencilo)-, -CH((*R*)-bencilo)- y -CH((*S*)-bencilo)-.
- 25 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo y bencilo.
- R¹⁰ es hidrógeno;
- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-(CH₃)-CH₂OH, -CH((*R*)-CH₃)-CH₂OH, -CH((*S*)-CH₃)-CH₂OH, ácido 2-(*S*)-pentanoico y ácido 2-(*R*)-pentanoico;
- 30 como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-piperidinilo y 4-morfolinilo; R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, 5-(1-bencil-1,3,4-tetrazolilo), 4-(1-bencil-10,2,5-(1,2,3,4-tetrazolilo)) 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 1-piperidinil-metilo y 4-morfolinil-metilo;
- R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, amino, isopropil-carbonilo, n-butil-carbonilo y metoxi-metil-carbonilo;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que
- a es un número entero de 0 a 1;
- L¹ es -O-;
- R¹ se selecciona del grupo compuesto por fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo;
- 40 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, (*S*)-ciclohexilo, isopropilo, (*S*)-isopropilo y (*S*)-4-tetrahidropirranilo;
- L² se selecciona del grupo que consiste en CH₂ y -CH₂-CH₂-;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en



y



- 5 R^4 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(2-benciloxietilo) y 1-(3-hidroxi-n-propilo);

R^5 se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en ciclohexilo, isopropilo, 3-n-pentilo, 4-carboxi-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), cis-(4-carboxi-ciclohexilo), trans-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo), 2-adamantilo y -CH((R)-isopropil)-CH₂-OH;

- 10 R^6 es hidrógeno;

R^7 es t-butoxi;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en -CH-((R)-CH₂-OH)-, -CH-((S)-CH₂OH)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-;

- 15 R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^{15} es hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

a es un número entero de 0 a 1;

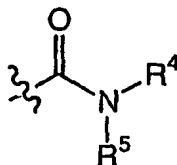
- 20 L^1 es -O-;

R^1 se selecciona del grupo compuesto por fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxifenilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, isopropilo, (S)-isopropilo y (S)-4-tetrahidropiranilo;

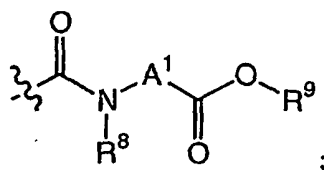
L^2 es -CH₂-CH₂-;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



25

y



R^4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, 1-(2-hidroxi-etilo) y 1-(2-benciloxietilo);

5 R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo) y cis-(4-carboxi-ciclohexilo);

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}((R)\text{-CH}_2\text{-OH})$ y $-\text{CH}((S)\text{-CH}_2\text{-O-bencilo})$;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^{15} es hidrógeno;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

a es 1;

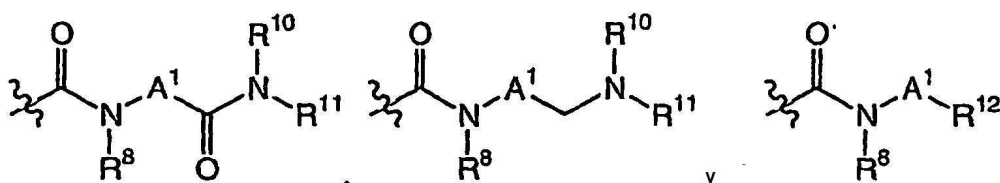
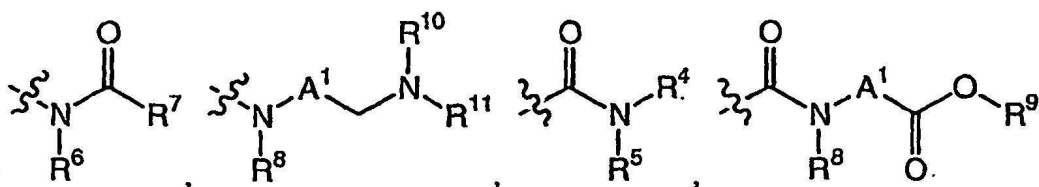
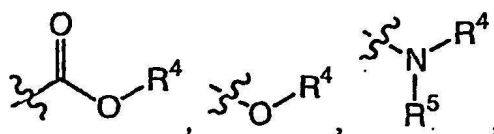
L^1 es $-\text{O}-$;

R^1 es fenilo;

15 R^2 se selecciona del grupo que consiste en (S)-ciclohexilo, (R)-ciclohexilo, (S)-isopropilo, (R)-isopropilo, 1-(S)-(1-(R)-hidroxi-etilo), 1-(S)-(1-(R)-benciloxi-etilo) y (S)-4 tetrahidropirano;

L^2 se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en



R^4 se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, isobutilo, 1-(2-hidroxi-etilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 1-(2-metoxi-etilo), 1-(2-t-butoxi-etilo), ciclohexilo, ciclohexil-metilo, ciclohexil-etilo, bencilo, 5-(3-t-butil-isoxazolil)-metilo y 5-(3-t-butil-4,5-dihidro-isoxazolil)-metilo;

- 5 R^5 se selecciona del grupo que consiste en ciclohexilo, isobutilo, t-butilo, 1-(2-metoxietilo), 1-(2-hidroxi-etilo, 1-(2-t-butoxi-etilo), 1-(3-etoxi-n-propilo), 1-(2,2-dimetil-3-hidroxi-n-propilo), 1-(1,1-dimetilo-2-hidroxi-etilo), 1-(2,2-dimetilo-n-propilo), 1-(3,3-dimetil-n-butilo), 4-fluorobencilo, ciclopropilo-metilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo)-metilo, 2-imidazolilo-metilo, 5-tiazolilo-metilo, 2-piridilo-metilo, 4-piridilo-metilo, 2-tienilo-metilo, 3-tienilo-metilo, 3-(1,2,4-triazolilo)-metilo, 2-(1-metilo-imidazolilo)-metilo, 2-(1-metilo-4,5-dicloro-imidazolilo)-metilo, 1-(2-(4-morfolinilo)-etilo), 2-(R)-tetrahydrofurilo-metilo, 1-(R)-(1-(3-(5-metilo-1,2,4-oxadiazolilo))-2-t-butoxi)-etilo, 1-(1-(R)-metilo-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(S)-metilo-2-hidroxi-etilo), 1-(2-t-butoxicarbonilo-amino-etilo), 1-(2-aminosulfonilamino-etilo), 1-(4-t-butoxicarbonilo-piperidinilo) y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH;
- 10

- Como alternativa, R^4 y R^5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-(2-(S)-carboxi-octahidroindolilo), 1-(2-(S)-carboxi-piperidinilo), 1-(2-hidroxi-etil-piperidinilo), 4-morfolinilo, 1-(4-t-butil-1,2,3-triazolilo) y 1-(4-ciclohexil-1,2,3-triazolilo);
- 15

R^6 y R^7 se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar una estructura de anillo seleccionada del grupo que consiste en 3-(1-diaza-espiro[4,5]decan-2-ona) y 1-(1,3-diaza-espiro[4,5]decan-2,4-diona);

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y ciclohexilo;

- A^1 se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -CH((R)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-t-butilo)-, -CH((S)-CH₂-O-bencilo)- y -CH((R)-CH₂-O-bencilo)-;
- 20

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo e isopropilo;

R^{10} es hidrógeno;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CH-(CH₃)-CH₂OH, -CH((R)-CH₃)-CH₂OH, -CH((S)-CH₃)-CH₂OH, ácido 2-(S)-pentanoico y ácido 2-(R)-pentanoico;

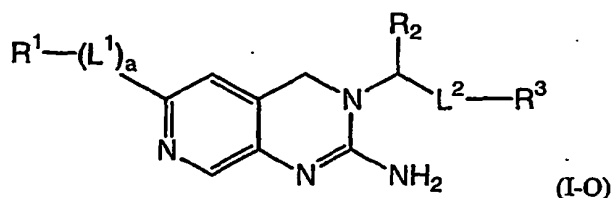
- 25 Como alternativa, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo seleccionado del grupo que consiste en 1-piperidinilo y 4-morfolinilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilo, 5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrazolilo), 4-(1-bencil-1,2,3,4-(1,2,3,4-tetrazolilo)) 5-(1,2,3,4-tetrazolilo), 1-piperidinil-metilo y 4-morfolinil-metilo.

R^{15} es hidrógeno;

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Un compuesto de fórmula (I-O)



- 35 en la que

a es un número entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y NR⁰; en el que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

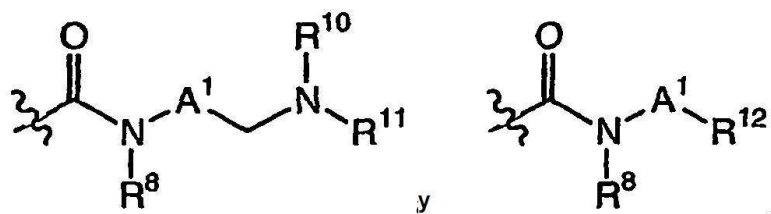
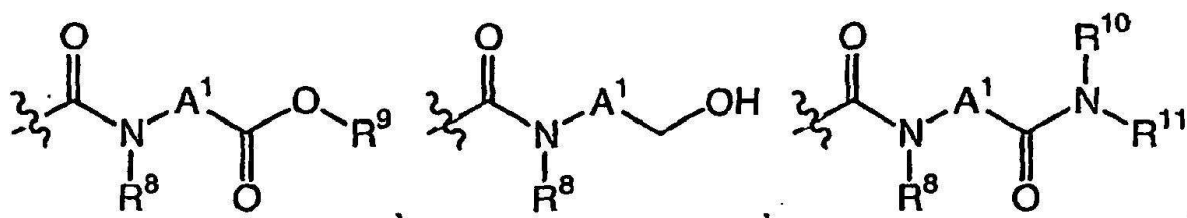
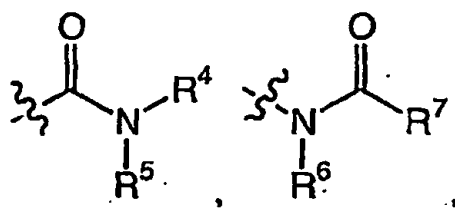
- 5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

- 10 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L² se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_b-;

- 15 b es un número entero de 0 a 4;

R³ se selecciona del grupo que consiste en



- 20 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-NR^AR^B, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

- 25 en el que R^A y R^B, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y aralquilo;

en la que alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxí y carboxi;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que
5 consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1-4dihidro-tetrazol-5-ona);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

15 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y espiro-heterociclilo;

20 en el que alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterocicilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^CR^D)₂, -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^CR^D)₂, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^CR^D), alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^CR^D)₂, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

25 en el que R^C y R^D , cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alkilo C₁₋₄, -C(O)-alkilo C₁₋₄, alkilo C₁₋₄, alkilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alkil C₁₋₄)amino;

30 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

A¹ es –alquilo C₁₋₆–; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxí, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquiloxi, alquenilo C₃₋₆, cicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, –alquilo C₁₋₄–heteroarilo, heterocicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–heterocicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–N^{R^{ER}F}, –S–alquilo C₁₋₄, –alquilo C₁₋₃–O–alquilo C₁₋₃, –alquilo C₁₋₃–S–alquilo C₁₋₃, –alquilo C₁₋₃–O–aralquilo, –alquilo C₁₋₄–guanidino, –alquilo C₁₋₄–CO₂R^E y –alquilo C₁₋₄–C(O)O–alquilo C₁₋₄;

en el que R^E y R^F, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

40 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluor, cloro, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona):

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

45 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆
sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -
alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-
arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-
C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-
50 ilmetileno, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^{6R}, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1-dihidropiridil), α-
ciclodextrinilo, β-ciclodextrinilo y γ-ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1-dihidro-tetrazol-5-ona);

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo, alquilo C_{1-4} -NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo, ácido C_{1-6} dialcanoico y -alquilo C_{1-4} -C(O)O-R^J;

en el que R^J y R^K , cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

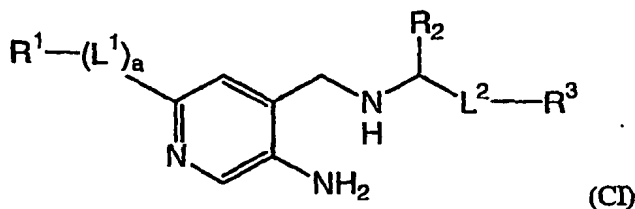
R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.

8. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno mediado por la β -secretasa en un sujeto que lo necesite.

9.- Un compuesto de fórmula (CI)



en la que

a es un número entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y en el que R^0 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi,

alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

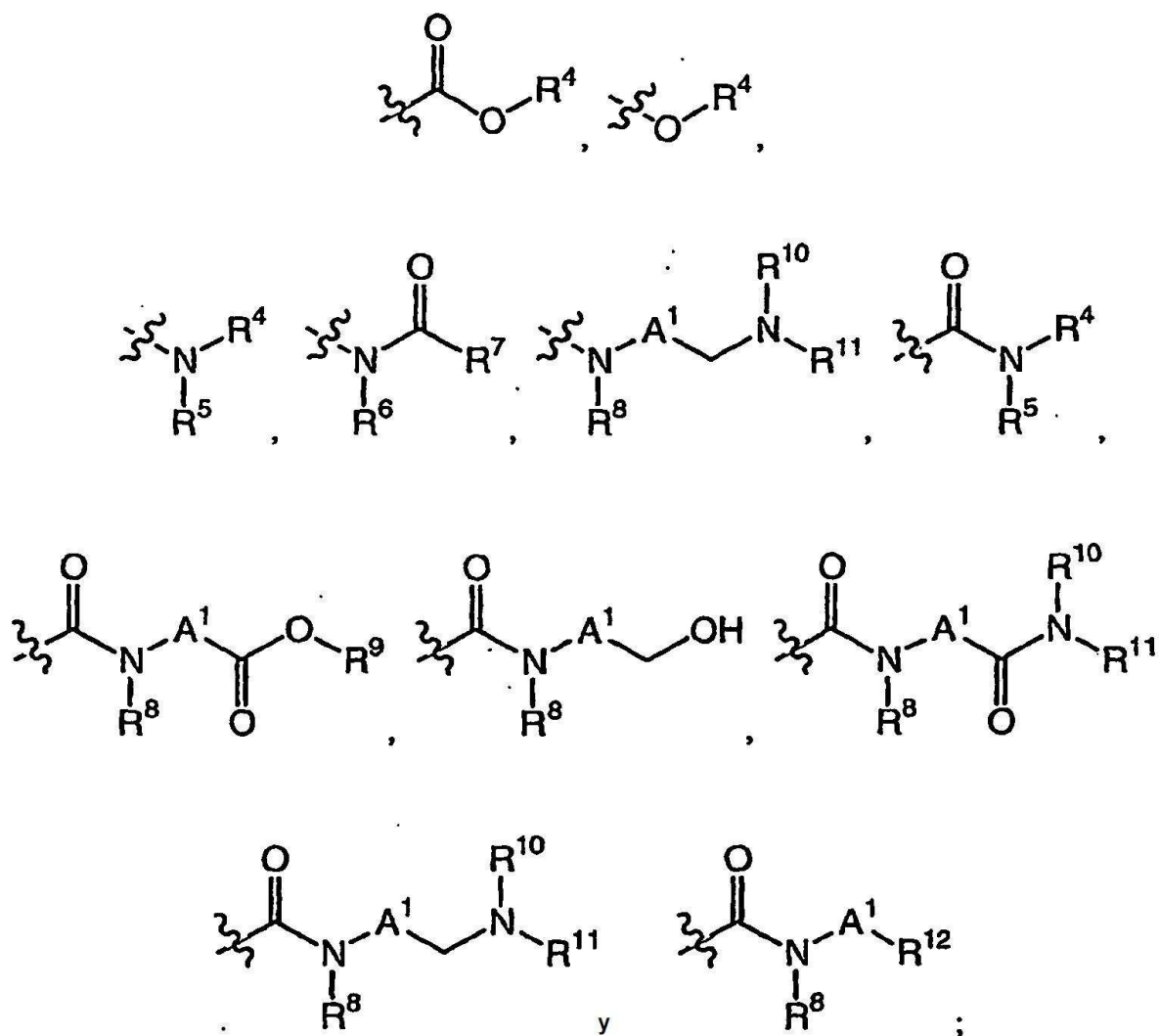
5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

10 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L² se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_b-;

b es un número entero de 0 a 4;

R³ se selecciona del grupo que consiste en



15 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, -alqueno C₂₋₈, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH;

20 en el que R^L, R^A y R^B, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo C₁₋₄, t-butoxicarbonilo- y aralquilo;

en el que el alquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi alcoxilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, NR^AR^B, -NR^L-C(O)O-alquilo C₁₋₄ y -NR^L-SO₂-NR^AR^B;

5 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en oxo, flúor, cloro, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona):

10 con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

como alternativa, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene a menos un átomo de nitrógeno y, además, que contiene, opcionalmente, de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico está saturado, parcialmente insaturado o aromático;

15 en el que anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄-OH, -alquilo C₁₋₄-CO₂H, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), cicloalquilo C₄₋₈, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y 1-(1,4-dihidro-tetrazol5-ona);

20 en el que el sustituyente fenilo o el heteroarilo de 5 a 6 miembros está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y espiro-heterociclilo:

en el que grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^{CRD})₂, -C(O)-alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^{CRD})₂, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^{CRD})₂, alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^{CRD})₂, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolil) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

35 en el que R^C y R^D , cada vez que aparecen, se seleccionan R^D uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitró, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;

40 como alternativa, R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros; en el que el heterocicloalquilo saturado de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a dos grupos oxo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

A¹ es –alquilo C₁₋₆–; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, –alquilo C₁₋₄–heteroarilo, heterocicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–heterocicloalquilo, –alquilo C₁₋₄–N^{R^{ER}}, –S–alquilo C₁₋₄, –alquilo C₁₋₃–O–alquilo C₁₋₃, –alquilo C₁₋₃–S–alquilo C₁₋₃, –alquilo C₁₋₃–O–aralquilo, –alquilo C₁₋₄–guanidino, –alquilo C₁₋₄–CO₂R^E y –alquilo C₁₋₄–C(O)O–alquilo C₁₋₄;

50 en el que R^E y R^F , cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1]dioxol-4-ilmetilo-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^GR^H, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1-dihidropiridil), α-ciclodextrinilo, β-ciclodextrinilo y γ-ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

en el que el grupo cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alquilo C₁₋₄-NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, ácido C₂₋₆dialcanoico y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-R^J;

en el que R^J y R^K, cada vez, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

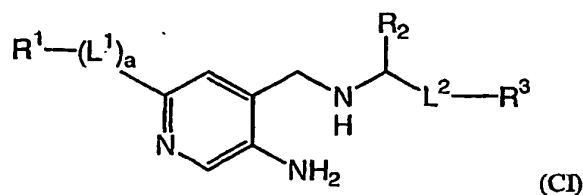
en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

como alternativa, R¹⁰ y R¹¹ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R¹² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)-C-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10.- Un compuesto de fórmula (CI)



en la que

a es un número entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -SO-, -SO₂- y NR⁰-; en el que R⁰ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en -cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro y ciano;

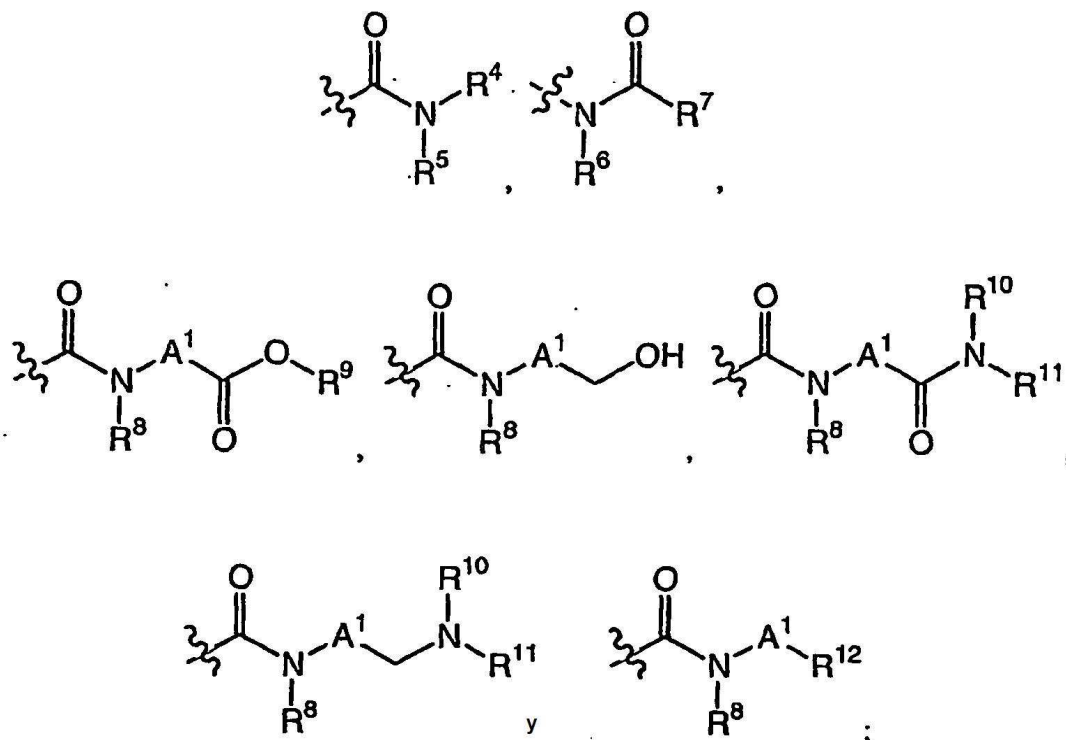
- 10 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

- 15 en el que grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

L^2 se selecciona del grupo que consiste en -(CH₂)_b-;

- 20 b es un número entero de 0 a 4;

R³ se selecciona del grupo que consiste en



- 25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, -alquilo C₂₋₄-O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₂₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-NR^AR^B, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo;

en el que R^A y R^B, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste

en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y aralquilo;

en la que alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo y carboxi;

- 5 en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 10 como alternativa, R⁴ y R⁵ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilamino C₁₋₄), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 15 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo y espiro-heterociclilo;

- 20 en el que alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, dialquilamino C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -C(O)-aralquilo C₁₋₄, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)O-aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^CR^D)₂, -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^CR^D)₂, -NR^C-C(O)-alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^CR^D), alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^CR^D)₂, fenilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 25 con la condición de que el halógeno no esté unido a un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

en el que R^C y R^D, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 30 en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)amino;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo;

- 35 A¹ es -alquilo C₁₋₆; en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₂₋₈, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo, alqueno C₃₋₆, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-N R^ER^F, -S-alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₃-O-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-S-alquilo C₁₋₃, -alquilo C₁₋₃-O-aralquilo, -alquilo C₁₋₄-guanidino, -alquilo C₁₋₄-CO₂R^E y -alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄;

en el que R^E y R^F, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

- 40 en el que cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en fluor, cloro, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alcoxi C₁₋₄), alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con flúor, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 45 con la condición de que el cloro no esté unido a un cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- 50 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₁₂, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, alilo, alcoxi C₁₋₈, cicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, arilo, aralquilo, bifenilo, heteroarilo, -alquilo C₁₋₄-heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-heterocicloalquilo, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-arilo, -alquilo C₁₋₄-O-aralquilo, alquilo C₁₋₄-O-C(O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-O-cicloalquilo C₁₋₈, -alquilo C₁₋₄-O-C(O)-C(NHCO(alquilo C₁₋₆))=CH-alquilo C₁₋₆, 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetilo-, -CH₂N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-arilo, -CH₂-C(O)-NR^GR^H, CH₂-O-CH₂-O-C(O)-2-(N-alquil-1-dihidropiridil), α-

ciclodextrinilo, β -ciclodextrinilo y γ -ciclodextrinilo;

en el que R^G y R^H se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 5 en el que el cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 10 R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{2-4} -O-alquilo C_{1-4} , -alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo, alquilo C_{1-4} -NR^JR^K, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo, ácido C_{2-6} dialcanoico y -alquilo C_{1-4} -C(O)O-R^J;

en el que R^J y R^K, cada vez que aparecen, se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

- 15 en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en flúor, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 20 como alternativa, R^{10} y R^{11} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene al menos un átomo de nitrógeno y además, opcionalmente, que contiene de 0 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de O, S o N; en el que el anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 25 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, -alquilo C_{1-4} -cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, -alquilo C_{1-4} -heteroarilo, heterocicloalquilo y -alquilo C_{1-4} -heterocicloalquilo; en el que el grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, $-C(O)-C$ -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilamino C_{1-4}), aralquilo, 5-(1,2,3,4-tetrazolilo) y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.